

La realtà virtuale immersiva per la gestione del dolore, dell'ansia e della paura nei bambini con neoplasia: revisione sistematica con meta-analisi

Luca Giuseppe Re¹, Massimiliano D'Elia², Sara Marotta³, Camilla Ripari⁴

¹Infermiere tutor e prof. a c., Corso di laurea in Infermieristica ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda Milano, Italia

²Infermiere tutor e prof. a c., Corso di laurea in Infermieristica ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda Milano, Italia

³Infermiera tutor, Corso di laurea in Infermieristica ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda Milano, Italia

⁴Infermiera tutor, Corso di laurea in Infermieristica ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda Milano, Italia

Corrispondenza: luca.re@unimi.it

RIASSUNTO

Introduzione: La realtà virtuale è una tecnica di distrazione di recente introduzione in oncologia pediatrica. Tra le revisioni sistematiche con meta-analisi disponibili, nessuna affronta specificamente l'efficacia della realtà virtuale immersiva sul dolore, l'ansia e la paura dei bambini con neoplasia sottoposti a procedure mediche.

Obiettivi: Valutare l'efficacia della realtà virtuale immersiva sul dolore, l'ansia e la paura dei bambini con neoplasia sottoposti a procedure mediche.

Materiali e metodi: Revisione sistematica con meta-analisi di studi randomizzati o quasi randomizzati controllati a gruppi paralleli. L'intervento è stato confrontato con cure standard o minimo intervento. Tramite lo strumento RoB 2 si è valutato il rischio di bias degli studi. La stima puntuale dell'effetto dell'intervento è stata misurata con la differenza media, standardizzata (DMS) o non standardizzata (DMNS); la certezza/qualità delle prove è stata presentata nel rispetto del metodo GRADE.

Risultati: Sono stati inclusi 11 studi con 742 partecipanti. La realtà virtuale immersiva ha mostrato un beneficio ampio e statisticamente significativo sul dolore (SMD = -1.10 (95% CI: -1.60, -0.60; N = 682), l'ansia (SMD = -1.12 (95% CI: -1.59, -0.64; N = 482) e la paura UMD = -1.32 (95% CI: -1.82, -0.81; N = 290). La certezza/qualità delle prove è bassa o molto bassa.

Discussione e conclusioni: Nei bambini con neoplasia sottoposti a procedure mediche la realtà virtuale immersiva sembra promettente per il controllo del dolore, dell'ansia e della paura; tuttavia, in attesa di ulteriori ricerche, i risultati possono al momento essere solo indicativi sul beneficio dell'intervento.

Parole chiave: Realtà virtuale immersiva, bambini, neoplasia.

Immersive virtual reality for management of pain, anxiety and fear in children with cancer. Systematic review with meta-analysis

ABSTRACT

Introduction: Virtual reality is a recently introduced distraction technique in pediatric oncology. Among the available systematic reviews with meta-analysis, none specifically addresses the effectiveness of immersive virtual reality on pain, anxiety and fear in children with cancer undergoing medical procedures.

Objectives: To evaluate the effectiveness of immersive virtual reality on pain, anxiety and fear in children with cancer undergoing medical procedures.

Materials and methods: Systematic review with meta-analysis of randomized or quasi-randomized controlled trials with parallel groups. The intervention was compared with standard care or minimal intervention. The risk of bias of studies was assessed using RoB 2 tool. The point estimate of the effect of intervention was measured with mean difference, standardized (SMD) or unstandardized (UMD); the certainty/quality of evidence was presented according to the GRADE method.

Results: 11 studies with 742 participants were included. Immersive VR showed a large and statistically significant benefit on pain (SMD = -1.10 (95% CI: -1.60, -0.60; N = 682), anxiety (SMD = -1.12 (95% CI: -1.59, -0.64; N = 482) and fear UMD = -1.32 (95% CI: -1.82, -0.81; N = 290). The certainty/quality of the evidence is low to very low.

Discussion and conclusions: Immersive VR appears promising for control of pain, anxiety and fear in children with cancer undergoing medical procedures; however, pending further research, the results may at this time only be indicative of benefit of the intervention.

Key words: Immersive virtual reality, children, cancer.

INTRODUZIONE

Ogni anno nel mondo viene diagnosticata una neoplasia a quasi 400.000 bambini e adolescenti tra 0 e 19 anni; questa malattia rappresenta la seconda causa di morte al di sotto dei 15 anni e la quarta tra i 15 e i 19 anni (WHO, 2021). I soggetti a cui è stata diagnosticata una neoplasia sono sottoposti a ricorrenti procedure invasive, tra cui il prelievo venoso, l'accesso al port-a-cath, il prelievo di midollo osseo o la puntura lombare (Loeffen et al., 2020). La preoccupazione principale dei bambini con neoplasia è il dolore procedurale, che supera persino quella per il dolore correlato alla malattia (Hedström et al., 2003; Yap et al., 2020). Il 50-60% di essi, infatti, riferisce dolore e ansia durante queste procedure e quasi il 63% sviluppa una paura verso gli operatori sanitari (Miller et al., 2020).

Il dolore aggiunge ansia e paura al bambino ma, a loro volta, ansia e paura possono aumentare il dolore: esiste quindi una certa relazione tra dolore, ansia e paura sebbene sia difficile dire quale sia la causa e quale l'effetto (Czech et al., 2021). È comunque dimostrato che gli stimoli psicologici agiscono sulla sensazione di dolore; quindi la sofferenza mentale e fisica si associa all'aumento di intensità del dolore (Adam et al., 2018). Quando i bambini con neoplasia provano dolore, ansia o paura le procedure durano di più perché il personale sanitario dedica maggior tempo per calmarli e spesso queste devono essere ripetute più volte (Díaz-Rodríguez et al.,

2021). I genitori potrebbero anche costringere i propri figli e trattenerli affinché sia possibile completare la procedura (Jong et al., 2020). La mancata o inadeguata gestione del dolore e dell'ansia si associa alla maggiore sensibilità verso futuri stimoli dolorosi (Po' et al., 2012). Inoltre, può aumentare il rischio di comportamenti di evitamento, tra cui una ridotta aderenza alle cure con conseguenti scarsi risultati del trattamento e progressione della malattia (Eijlers et al., 2019). L'evitamento delle procedure mediche è conseguenza anche del sentimento di paura che si rinnova al ricordo del dolore provato dal bambino (Noel et al., 2018). La paura è un'emozione negativa che si ritiene nasca come allarme per una situazione pericolosa e/o che potrebbe mettere a rischio la vita. La paura per le procedure mediche rappresenta una sottocategoria della paura nei bambini: in costoro, la paura è un'emozione comune che può essere indotta anche dalla memoria di esperienze negative. Tuttavia, a differenza di altri tipi di paura, quella per le procedure mediche potrebbe aumentare con l'età, all'avanzare del sistema di memoria esplicita (McMurtry et al., 2011).

Le linee guida dell'Organizzazione Mondiale della Sanità per la gestione del dolore oncologico raccomandano l'utilizzo di paracetamolo, farmaci antiinfiammatori non steroidei, steroidi e oppioidi (WHO, 2018) nonché il ricorso ad anestesia locale o generale e a sedativi (Koller et al., 2012). Tuttavia,

benchè il trattamento farmacologico fornisca sollievo dal dolore, possono verificarsi effetti collaterali come allucinazioni, nausea, vomito, prurito, stipsi e depressione respiratoria. L'ansia viene trattata con benzodiazepine ma queste comportano complicanze come dipendenza, sedazione, tolleranza e interazione avversa con altri farmaci (Nerini et al., 2016). Inoltre, gli studi dimostrano che gli interventi farmacologici non sempre riescono a controllare il dolore e l'ansia (Gatlin et al., 2007). Per questo motivo le tecniche non farmacologiche, considerate più sicure, possono essere utilizzate come intervento complementare a quello farmacologico per trattare il dolore e l'ansia nei bambini con neoplasia (Ferrell et al., 2019; Nerini 2024; Platt et al., 2016; Taddio et al., 2010).

Negli ultimi anni gli studi si sono focalizzati sullo sviluppo di metodi efficaci di distrazione per la gestione del dolore e dell'ansia in ambito pediatrico facilmente integrabili nella pratica clinica (Birnie et al., 2014). La distrazione può essere un intervento non farmacologico alternativo in caso di procedure dolorose (McCaffery, 2002; von Baeyer et al., 2004) perché reindirizza l'attenzione del soggetto dalle esperienze di trattamento dolorose e piacevoli verso quelle più piacevoli, lasciando a disposizione meno capacità cognitiva per l'elaborazione degli stimoli dolorosi (Piira et al., 2002). In oncologia pediatrica i metodi di distrazione includono l'uso di musica, massaggi, esercizi di respirazione, ipnosi e terapia cognitivo-comportamentale (Birnie et al., 2018; Facchini et al., 2021; Ferreira et al., 2015; Nunns et al., 2018; Thi et al., 2022). Tuttavia, tali interventi di distrazione sono spesso implementati in modo subottimale nella pratica clinica in quanto richiedono molto tempo e una formazione adeguata (Comparcini et al., 2023).

Con lo sviluppo della tecnologia un metodo di distrazione innovativo e sempre più promosso e utilizzato in ambito clinico è rappresentato dalla realtà virtuale (RV) si intende un sistema di simulazione a 3D generato da un computer in cui un individuo può interagire ed eseguire una serie di azioni in un ambiente virtuale sentendosi immerso in esso a tal punto da percepire di viverci realmente (Eijlers et al., 2019; Ozturk et al., 2023). La tecnologia di RV può essere immersiva o non immersiva, in funzione di quanto l'individuo sia isolato dall'ambiente fisico circostante (Chirico et al., 2016; Comparcini et al., 2023). La RV immersiva richiede: (a) un hardware come un PC, un tablet o un cellulare; (b) un software di giochi o animazioni in 3D; (c) un display

montato sulla testa che impedisca la visione dell'ambiente circostante, in grado di fornire immagini ad alta risoluzione e dotato di visione stereoscopica e rilevatore di posizione; (d) un paio di cuffie che insonorizzino dai rumori esterni ma consentano in modalità stereo ad alta definizione l'ascolto dei suoni provenienti dall'ambiente virtuale con cui l'individuo interagisce (a volte il display e le cuffie sono dispositivi integrati in un casco con visore); (e) un set di guanti cablati o altri controller per il tracciamento del movimento (Chirico et al., 2016). Al contrario, la RV non immersiva implementa la scena virtuale utilizzando dispositivi con grafica tradizionale come un grande display o uno schermo a parete; sebbene sia connesso al mondo virtuale, l'individuo è in grado di recepire gli input visivi e uditivi dell'ambiente esterno e di comunicare con esso. Inoltre, le opzioni di interazione con l'ambiente virtuale sono limitate all'uso della tastiera o del mouse; infine, la RV non immersiva non fornisce alcuna sensazione di presenza (Chirico et al., 2016; Gupta et al., 2018; Ricci et al., 2022).

La RV è in grado di gestire il dolore e l'ansia attraverso il principio della distrazione: fornendo input percettivi come immagini, suoni, stimoli di feedback tattili e olfattivi (Althumairi et al., 2021; Lambert et al., 2020), sposta l'attenzione dell'individuo dal mondo reale a quello virtuale creando un senso di completa immersione (Meyerbroker et al., 2021). In questo modo, si interrompe la consapevolezza e la sensibilità ai fattori di stress e si ricolloca l'attenzione, la concentrazione e l'input emotivo reindirizzando i segnali neurali e spostando gli stimoli dannosi verso eventi neutri o piacevoli (Kothgassner et al., 2021).

La natura interattiva e avvincente della RV è considerata una tecnica di distrazione accattivante e coinvolgente nonché particolarmente efficace in ambito pediatrico quando viene incluso l'elemento del gioco per meglio catturare l'attenzione del bambino (Comparcini et al., 2023; Lambert et al., 2020). In letteratura sono presenti tre revisioni sistematiche con meta-analisi che analizzano l'effetto della RV sulla sintomatologia e le emozioni dei bambini durante il trattamento antineoplastico (Cheng et al., 2022; Czech et al., 2023; Ozturk et al., 2023). Tuttavia, queste revisioni esaminano l'effetto dell'intervento a prescindere dal grado di immersione; inoltre, solo una (Cheng et al., 2022) analizza l'effetto dell'intervento sia sul dolore che sull'ansia e la paura. Infine, a partire dalla revisione che ha eseguito l'aggiornamento più recente (Ozturk et al., 2023) risalente a maggio 2023, sono stati pubblicati altri studi che valutano gli effetti della

RV immersiva nei bambini affetti da neoplasia (Amali et al., 2023; Caballero et al., 2024; Gerceker et al., 2024; Kanad et al., 2024; Savas et al., 2024; Wong et al., 2022). Di conseguenza, manca una revisione sistematica con meta-analisi aggiornata e specificamente orientata all'effetto della RV immersiva sul dolore, l'ansia e la paura di questi bambini.

OBIETTIVI

Misurare l'effetto della realtà virtuale immersiva sul dolore, l'ansia e la paura dei bambini con neoplasia sottoposti a procedure mediche.

MATERIALI E METODI

Per raggiungere l'obiettivo è stata effettuata una revisione sistematica con meta-analisi condotta e presentata in aderenza al Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses (PRISMA) Statement (Page et al., 2021).

Criteri di inclusione

Per l'inclusione degli studi si sono considerati i seguenti criteri: (a) partecipanti: soggetti di età 0-18 anni con neoplasia diagnosticata di qualsiasi tipo e sottoposti a procedure mediche in qualsiasi setting di cura; (b) intervento: realtà virtuale immersiva; (c) controllo: cure standard o minimo intervento (es. giochi su tablet); (d) esiti (valutati con qualsiasi tipo di strumento): dolore, ansia, paura riferiti dal bambino a fine procedura; (e) disegno di studio: studi clinici randomizzati o quasi randomizzati (in questi ultimi l'assegnazione al gruppo di intervento o di controllo non è del tutto casuale - es. data di nascita, iniziali del cognome, ecc.) controllati a gruppi paralleli.

Strategie di ricerca

Il protocollo di revisione è stato registrato sulla piattaforma Open Science Framework (<https://osf.io/24xa3/>). La ricerca dei documenti è stata eseguita il 26 e 27 agosto 2024. Sono stati interrogati i database biomedici The Cochrane Library, MEDLINE (tramite PubMed), EMBASE (tramite Elsevier), CINAHL (tramite EBSCOhost), PsycINFO (tramite Ovid), Web of Science (tramite Clarivate Analytics) e Scopus (tramite Elsevier). Sono state utilizzate le seguenti parole chiave con i loro sinonimi: "realtà virtuale", "dolore", "ansia" e "paura". Sono stati inoltre consultati i seguenti registri di trial: ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials, ICTRP e ISRCTN. Sono stati analizzati i riferimenti sia degli studi eleggibili che delle

revisioni sistematiche pertinenti per argomento. Non sono stati imposti limiti di lingua o data di pubblicazione. La strategia di ricerca utilizzata per MEDLINE è mostrata in Tabella 1.

Selezione degli studi ed estrazione dei dati

Due autori (LGR e MD) in modo indipendente hanno selezionato i record dopo la lettura del titolo e, nei casi dubbi, anche dell'abstract. Dai record considerati pertinenti sono stati recuperati i relativi full text e, sempre in modo indipendente, due autori (LGR e MD) li hanno analizzati e valutati. Gli eventuali disaccordi sono stati superati con il confronto e la discussione.

Due autori (LGR e MD) in modo indipendente e utilizzando un modello condiviso e standardizzato hanno estratto dagli studi inclusi i seguenti dati: primo autore, anno di pubblicazione e Paese; disegno di studio; setting; procedura effettuata; caratteristiche del campione (numerosità totale e per gruppo, età media, percentuale di maschi, diagnosi prevalente, durata media di malattia); criteri di inclusione ed esclusione; caratteristiche dell'intervento e del controllo; outcome e relativi strumenti di valutazione; note; conflitti di interesse e fonti di finanziamento.

Rischio di bias

In modo indipendente due autori (SM e CR) hanno valutato il rischio di bias con il Revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials (RoB 2) (Sterne et al., 2019). Qualsiasi disaccordo è stato risolto tramite confronto e discussione; se persisteva una differenza di opinione, è stato richiesto il parere dirimente di un altro autore (LGR). RoB 2 è uno strumento che esamina la validità interna di studi clinici randomizzati controllati ed è strutturato in domini attraverso cui potrebbero essere introdotti degli errori sistematici, o bias. I domini assumono il nome dalla fase di studio in cui sono riscontrabili i bias: (1) nel processo di randomizzazione; (2) per una deviazione dall'intervento programmato; (3) per dati mancanti; (4) nella misurazione degli esiti; (5) nella selezione dei risultati riportati. L'accertamento del rischio di bias viene effettuato con domande di segnalazione all'interno di algoritmi decisionali; in base alle risposte fornite, è possibile ottenere per ogni bias uno dei seguenti giudizi: (a) basso rischio; (b) alcune preoccupazioni; (c) alto rischio.

Tabella 1 – La strategia di ricerca.

#13"Virtual Reality"	AND	#33Tumor	AND	#45Pain	AND	#57"Preschool Child"	AND	#76"Randomized Controlled Trial"
OR		OR		OR		OR		OR
#14"Virtual Realities"		#34Tumors		#46Pains		#58"Preschool Children"		#77"Randomised Controlled Trial"
OR		OR		OR		OR		OR
#15"Educational Virtual Reality"		#35Tumour		#47Suffering		#59"Pre-school Child"		#78"Randomized Controlled Study"
OR		OR		OR		OR		OR
#16"Educational Virtual Realities"		#36Tumours		#48Sufferings		#60"Pre-school Children"		#79"Randomised Controlled Study"
OR		OR		OR		OR		
#17"Instructional Virtual Reality"		#37Neoplasia		#49Ache		#61Pre-schooler		
OR		OR		OR		OR		
#18"Instructional Virtual Realities"		#38Neoplasias		#50Aches		#62Pre-schoolers		
OR		OR		OR		OR		
#19"Virtual Reality Immersion Therapy"		#39Neoplasm		#51Anxiety		#63Preschooler		
OR		OR		OR		OR		
#20"Virtual Reality Immersion Therapies"		#40Neoplasms		#52Anxieties		#64Preschoolers		
OR		OR		OR		OR		
#21"Virtual Reality Therapy"		#41Cancer		#53Fear		#65Child		
OR		OR		OR		OR		
#22"Virtual Reality Therapies"		#42Cancers		#54Fears		#66Children		
OR		OR		OR		OR		
#23Exergaming		#43Malignancy		#55Cue		#67Adolescent		
OR		OR		OR		OR		
#24Exergamings		#44Malignancies		#56Cues		#68Adolescents		
OR						OR		
#25"Virtual Reality Exercise"						#69Adolescence		
OR						OR		
#26"Virtual Reality Exercises"						#70Teen		
OR						OR		
#27"Active-Video Gaming"						#71Teens		
OR						OR		
#28"Active-Video Gamings"						#72Teenager		
OR						OR		
#29"Active Video Gaming"						#73Teenagers		
OR						OR		
#30"Active Video Gamings"						#74Youth		
OR						OR		
#31Exergame						#75Youths		
OR								
#32Exergames								
#80 [(#13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32) AND (#33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44) AND (#45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56) AND (#57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #64 OR #65 OR #66 OR #67 OR #68 OR #69 OR #70 OR #71 OR #72 OR #73 OR #74 OR #75) AND (#76 OR #77 OR #78 OR #79)]								
#81(#12 OR #80)								

Analisi e sintesi dei dati

La stima dell'effetto medio complessivo dell'intervento è stata calcolata tramite meta-analisi utilizzando un modello a effetti casuali nell'ipotesi di eterogeneità non trascurabile tra gli studi e producendo forest plots in presenza di almeno due studi per risultato. La differenza media standard (DMS) per le misure continue è

stata calcolata con la d di Cohen: in funzione di valori d di 0.2, 0.5 o 0.8 (Cohen, 2013) la dimensione di effetto è stata assunta rispettivamente come piccola, moderata o grande. Nel caso di esiti misurati con lo stesso strumento di valutazione, è stata calcolata la differenza media non standardizzata (DMNS). Per il calcolo della deviazione dalla stima

puntuale dell'effetto per ogni singolo studio e dalla stima complessiva per gli studi aggregati, è stato considerato un intervallo di confidenza (IC) pari al 95%. Con il test di Cochran Q (Cochran, 1950) è stata valutata la presenza di eterogeneità tra gli studi; il livello di eterogeneità è stato calcolato con l'indice di Higgins I^2 (Higgins et al., 2003). Un livello basso, moderato, alto o molto alto di eterogeneità è stato assegnato rispettivamente a valori di $I^2 \leq 30\%$, 30-60%, 60-90% o $> 90\%$ (Calderon et al., 2011). L'elaborazione dei dati è stata eseguita con il software ProMeta© versione 3.0.

Analisi di sensibilità

L'analisi di sensibilità è stata eseguita rigenerando la meta-analisi dopo l'esclusione di eventuali trial quasi randomizzati.

Bias di pubblicazione

È stato ispezionato il funnel plot (Sterne et al., 2001) ed implementato il metodo Trim and Fill (Duval et al., 2000) per valutare il rischio di bias in caso di almeno cinque studi inclusi. Con il test

di Egger (Egger et al., 1997), il test di Begg e Mazumdar (Begg et al., 1994) e il test Failsafe N (Orwin, 1983) è stata eseguita anche una valutazione oggettiva.

Riepilogo dei risultati

La valutazione complessiva della certezza/qualità delle prove è stata effettuata con una tabella di riepilogo dei risultati in ottemperanza al metodo GRADE (Balssem et al., 2011) in modo indipendente dagli autori (MD, SM e CR). Il confronto e la discussione hanno guidato la gestione di eventuali disaccordi; tuttavia, in caso di persistenza di opinioni contrastanti, è stato richiesto l'arbitrato dell'altro autore (LGR).

RISULTATI

Selezione degli studi

Dopo il ricorso alle fonti informative, sono stati reperiti 186 record; in Figura 1 è illustrato il flusso di selezione dei record.

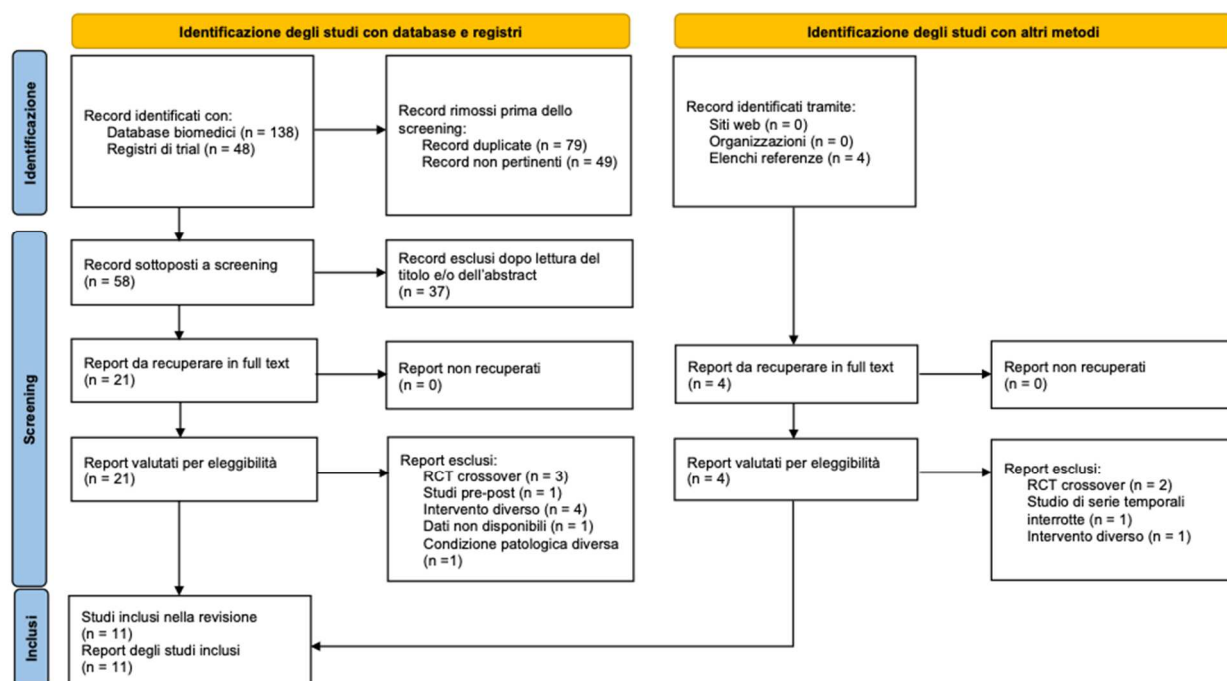


Figura 1 – Processo di screening dei record.

Al termine del processo di screening, sono stati inclusi nella revisione sistematica 11 studi (Amali et al., 2023; Caballero et al., 2024; Gerceker et al., 2021; Gerceker et al., 2024; Hundert et al., 2022; Kanad et al., 2024; Savas et al., 2024; Semerci et al., 2021; Tennant et al., 2020; Wong et al., 2021; Wong et al., 2022) a cui sono corrisposti altrettanti report. Nessun altro studio che

rispettasse i criteri di inclusione è stato intercettato attraverso l'analisi dei riferimenti degli studi eleggibili o delle revisioni sistematiche pertinenti all'argomento. In Tabella 2 sono illustrate le caratteristiche principali degli studi inclusi.

Tabella 2 – Caratteristiche principali degli studi inclusi.

Studio (anno)	Paese	Disegno di studio	Setting	Procedura	Campione	Criteri di inclusione	Criteri di esclusione	Intervento	Controllo	Outcome (strumento di valutazione)	Note	Conflitti di interesse	Finanziamenti
Amali (2023)	India	qRCT	Due ospedali universitari di Mangalore	Incannulamento endovenoso	N = 80 (GI = 40, GC = 40), età media 10.3 anni, maschi 72.5%, con diagnosi di leucemia linfocitica acuta 53.8%, durata media di malattia 1 anno	Soggetti di 7-18 anni con neoplasia in grado di parlare e comprendere il kannada e l'inglese	Soggetti con disturbi uditivi, visivi o cognitivi, con patologie cardiache, in trattamento di fine vita, con deficit intellettivo	VR immersiva con gioco a scelta tra Roller Coaster, Chhota Bheem, Mr. Bean, Tom e Jerry, Scuba Diving. Durata 10' + cure standard	Cure standard	Dolore riferito dal bambino e percepito dalla madre (Wong-Baker Faces Pain Rating Scale) Paura riferita dal bambino e percepita dalla madre (Children's Fear Scale)	Procedura eseguita da un unico infermiere. Raccolta dati eseguita da un unico ricercatore	No	No
Caballero (2024)	Spagna	RCT	Ospedale universitario pediatrico di Barcellona	Accesso Port-a-Cath	N = 120 (GI = 60, GC = 60), età media 10.1 anni, maschi 55%	Soggetti di 4-18 anni con neoplasia portatori di Port-a-Cath che richiedono un accesso ripetuto	Non dichiarati	VR immersiva con video di ambiente subacqueo. Durata: qualche minuto + cure standard e crema anestetica	Cure standard + crema anestetica	Dolore del bambino (Faces Pain Scale-Revised) Ansia del bambino (State-Trait Anxiety Inventory for Children) Soddisfazione e felicità del bambino (scala Likert a 5 punti) Accettazione e livello di comfort del bambino e dell'infermiere supervisore (questionario ad hoc)	–	No	Si
Gerceker (2021)	Turchia	RCT	Ospedale universitario Dokuz Eylul di Smirne	Accesso Port-a-Cath	N = 42 (GI = 21, GC = 21), età media 11.6 anni, maschi 61.9%, con diagnosi di neoplasia 50%	Soggetti di 7-16 anni con neoplasia o malattia del sangue e necessità di accesso a Port-a-Cath	Soggetti settici, disidratati, con vomito, sedati, emodinamicamente instabili, con grave fobia da inserimento dell'ago, con dolore presente per altro motivo, con disturbi cognitivi o problemi visivi, che non comprendono e non parlano turco	VR immersiva con gioco a scelta tra Ocean Rift, Riltx VR, In the eyes of animal. Durata: 3-5 minuti + cure standard	Cure standard	Dolore riferito dal bambino e percepito da genitori e infermieri (Wong-Baker Faces Pain Rating Scale) Paura riferita dal bambino e percepita da genitori e infermieri (Children's Fear Scale) Ansia riferita dal bambino e percepita da genitori e infermieri (Children's Anxiety Meter-State)	Procedura eseguita da un medico o un infermiere	No	Non dichiarati
Gerceker (2024)	Turchia	RCT	Ospedale universitario Dokuz Eylul di Smirne	Chemioterapia	N = 41 (GI = 21, GC = 20), età media 9.7 anni, maschi 63.4%, con diagnosi di neuroblastoma 39%, durata media di malattia 8.8 mesi	Soggetti di 7-16 anni con neoplasia diagnosticata da almeno 4 settimane, in trattamento chemioterapico da più di 3 giorni, senza necessità di trasfusione di emoderivati	Soggetti con deficit fisici, psicologici o cognitivi, che non hanno iniziato o hanno interrotto il trattamento chemioterapico; soggetti in fase terminale, che devono sostenere o hanno sostenuto un intervento chirurgico, con anamnesi di vertigini, senza intervento di realtà virtuale per tre giorni consecutivi	VR immersiva con gioco a scelta tra Roller Coaster, Ocean Rift, meditazione yoga. Durata: 15 minuti una volta al giorno nei giorni 1, 2 e 3 del trattamento chemioterapico + cure standard ed educazione alla fatigue	Cure standard + educazione alla fatigue	Ansia riferita dal bambino (State-Trait Anxiety Inventory for Children) Fatigue riferita dal bambino (Child Fatigue Scale-24-Hours e Visual Fatigue Scale)	Somministrazione degli strumenti eseguita da un non ricercatore	No	No

Hundert (2022)	Canada	RCT	Ambulatorio di ematologia e oncologia pediatrica di Toronto	Accesso Port-a-Cath	N = 40 (GI = 20, GC = 20), età media 12.4 anni, maschi 63%, con diagnosi di leucemia linfoblastica acuta 58%, durata media di malattia 10.7 mesi	Soggetti di età 8-18 anni con neoplasia diagnosticata da almeno un mese ma da meno di tre anni, in grado di parlare e comprendere l'inglese	Soggetti con disturbi visivi, uditivi o cognitivi, con importanti comorbidità mediche o psichiatriche (inclusa la fobia degli aghi), che stavano ricevendo cure di fine vita, con infezione da S. aureus meticillino resistente o sintomi di infezione respiratoria o gastrointestinale	VR immersiva con gioco Deep Sea Adventure Durata: non dichiarata + cure standard e cerotto anestetico topico	iPad con gioco Deep Sea Adventure + cure standard e cerotto anestetico topico	Dolore riferito dal bambino e percepito da genitori, infermieri e assistente ricercatore (Numerical Rating Scale) Dolore catastrofizzante riferito dal bambino (Pain Catastrophizing Scale for Children) Dolore catastrofizzante riferito dai genitori (Pain Catastrophizing Scale for Parents) Angoscia riferita dal bambino e percepita da genitori, infermieri e assistente ricercatore (Numerical Rating Scale) Paura riferita dal bambino e percepita da genitori, infermieri e assistente ricercatore (Child's Fear Scale) Disagio riferito dai genitori (Parent Distress Questionnaire) Soddisfazione riferita dal bambino e dai genitori (questionario ad hoc) Grado di immersività riferito dal bambino (scala ad hoc)	Elaborazione dati eseguita in cieco	No	Si
Kanad (2024)	Turchia	RCT	Ospedale universitario Dokuz Eylul di Smirne - ambulatorio di ematologia e oncologia pediatrica	Prelievo ematico	N = 69 (GI = 34, GC = 35), età media 8.1 anni, maschi 46.4%, con diagnosi di anemia 49.3%	Soggetti di età 4-12 anni con patologia ematologica o oncologica	Soggetti con disabilità fisiche o psicologiche, con febbre (oltre 37.5 °C), con grave disidratazione, a cui sono stati somministrati analgesici prima della procedura, che portano occhiali	VR immersiva con gioco Epic Roller Coaster Durata: 3 minuti circa + cure standard	Cure standard	Dolore riferito dal bambino e percepito da genitori e infermieri (Wong-Baker Faces Pain Rating Scale) Comportamento emotivo del bambino valutato dall'infermiere (Children's Emotional Manifestation Scale) Paura riferita dal bambino e percepita da genitori e infermieri (Children's Fear Scale)	–	No	Non dichiarati
Savas (2024)	Turchia	RCT	Ospedale Basaksehir Cam and Sakura City di Istanbul	Accesso Port-a-Cath	N = 62 (GI = 31, GC = 31), età media 9.5 anni, maschi 51.6%, con diagnosi di leucemia linfocitica acuta 43.5%, durata media di malattia 7.5 mesi	Soggetti di età 6-12 anni con neoplasia, già sottoposti almeno una volta alla procedura, in grado di leggere e comprendere il turco	Soggetti con gravi disturbi medici o psichiatrici concomitanti, con disturbo visivi, uditivi, verbali o cognitivi; in fase terminale di malattia; con tachicardia; con segni o sintomi di infezione; che hanno usato analgesici o psicotici nelle ultime 4-6 ore; con punteggio ≥ 2 punti sulla scala Wong-Baker indipendente dalla procedura	VR immersiva con gioco BioVirtualPed (2 scenari a scelta) Durata: 5 minuti + cure standard	Cure standard	Dolore riferito dal bambino e percepito dalla madre (Wong-Baker Faces Pain Rating Scale) Paura riferita dal bambino e percepita dalla madre (Children's Fear Scale) Ansia riferita dal bambino e percepita dalla madre (State-Trait Anxiety Inventory for Children) Frequenza respiratoria del bambino Soddisfazione riferita dal bambino (Visual Analogue Scale)	–	No	Si

Semerici (2021)	Turchia	RCT	Ospedale universitario di Edirne	Accesso Port-a-Cath	N = 71 (GI = 35, GC = 36), età media 11.7 anni, maschi 49.3%, durata media di malattia 20.7 mesi	Soggetti di età 7-18 anni con neoplasia già sottoposti almeno una volta alla procedura	Soggetti con ritardi nello sviluppo neurologico, difficoltà verbali, disturbi dell'udito o della vista, che avevano assunto analgesici nelle ultime 24 ore, con pregressa storia di fobia dell'ago	VR immersiva con gioco Roller Coaster Durata: 3-5 minuti + cure standard	Cure standard	Dolore riferito dal bambino e percepito dai genitori (Wong-Baker Faces Pain Rating Scale)	–	No	No
Tennant (2020)	Australia	RCT	Royal Children's Hospital di Melbourne	Procedure terapeutiche e diagnostiche	N = 90 (GI = 61, GC = 29), età media 11.6 anni, maschi 55.6%, con diagnosi di leucemia 44.4%, durata media di malattia 7.5 mesi	Soggetti di età 7-19 anni con neoplasia dopo almeno un mese dalla diagnosi, clinicamente stabili, in grado di parlare e comprendere l'inglese	Soggetti con condizione neurologica significativamente compromessa o grave disabilità dello sviluppo, che stanno ricevendo cure palliative, con infezione attiva	VR immersiva con video a scelta (Natura, Animali, Viaggi) Durata: 7-10 minuti	iPad con video a scelta (Natura, Animali, Viaggi)	Dolore riferito dal bambino (Visual Analogue Scale) Ansia riferita dal bambino (Visual Analogue Scale) Umore riferito dal bambino (Visual Analogue Scale) Rabbia riferita dal bambino (Visual Analogue Scale) Nausea riferita dal bambino (Visual Analogue Scale) Frequenza cardiaca Immersività Divertimento	–	No	Si
Wong (2021)	Cina	RCT	Ospedale pubblico di Hong Kong	Incannulamento endovenoso	N = 108 (GI = 54, GC = 54), età media 10.4 anni, maschi 51.9%, con diagnosi di leucemia 75%, durata media di malattia 12.8 mesi	Soggetti di età 6-17 anni con neoplasia, in grado di comprendere e parlare il cinese	Soggetti con difficoltà cognitive e di apprendimento, con pregressa storia di convulsioni e cinetosi, con pregressa diagnosi di tumori cerebrali o metastasi, noti per essere in precauzione da contatto	VR immersiva con video animato (2 video dei Minions a scelta) Durata: 10 minuti circa + cure standard	Cure standard	Dolore del bambino (Visual Analogue Scale) Ansia del bambino (State-Trait Anxiety Inventory for Children) Frequenza cardiaca del bambino	–	No	Si
Wong (2022)	Cina	RCT	Ospedale pediatrico di Hong Kong	Incannulamento endovenoso	N = 19 (GI = 9, GC = 10), età media 9.4 anni, maschi 63.2%, con diagnosi di tumore osseo 47.4%	Soggetti di età 6-12 anni con neoplasia, in attesa di ricevere il primo trattamento chemioterapico per via endovenosa, in grado di comprendere e parlare il cinese	Soggetti con problemi cognitivi e di apprendimento, con pregressa storia di convulsioni e cinetosi, con tumori al cervello o metastasi, noti per essere in precauzione da contatto	VR immersiva con video animato (4 video a scelta: 2 video dei Minions, 1 video di Doraemon, 1 video riguardante un oggetto rotondo verde che sconfigge un robot malvagio creato da un ragno e salva la città) Durata: 1-4 ore Timing: 4 ore prima della prima chemioterapia, 5 minuti prima e durante la prima chemioterapia e 5 minuti prima e durante la seconda chemioterapia + cure standard	Cure standard	Ansia riferita dal bambino (State-Trait Anxiety Inventory for Children) Frequenza cardiaca del bambino Pressione arteriosa del bambino Nausea e vomito anticipatori riferiti dal bambino (Visual Analogue Scale) Nausea e vomito riferiti dal bambino durante la chemioterapia (MASCC Antiemesis Tool) Soddisfazione riferita da genitori e infermieri (questionari) Accettabilità riferita dal bambino (interviste)	–	No	Si

GC = Gruppo di Controllo; GI = Gruppo d'Intervento; qRCT = quasi-Randomized Controlled Trial; RCT = Randomized Controlled Trial.

Caratteristiche degli studi inclusi

Gli studi sono stati pubblicati tra il 2020 e il 2024; cinque sono stati condotti in Turchia (Gerceker et al., 2021; Gerceker et al., 2024; Kanad et al., 2024; Savas et al., 2024; Semerici et al., 2021), due in Cina (Wong et al., 2021; Wong et al., 2022), uno in India (Amali et al., 2023), uno in Spagna (Caballero et al., 2024),

uno in Canada (Hundert et al., 2022) e uno in Australia (Tennant et al., 2020).

Tutti gli studi sono trial randomizzati controllati a gruppi paralleli tranne uno (Amali et al., 2023), che è un trial quasi randomizzato. In uno studio (Hundert et al., 2022) l'intervento è stato effettuato in ambulatorio, in tutti gli altri la sperimentazione è stata eseguita in ospedale.

Cinque studi (Caballero et al., 2024; Gerceker et al., 2021; Hundert et al., 2022; Savas et al., 2024; Semerci et al., 2021) hanno misurato l'effetto della RV durante l'accesso con ago di Huber al port-a-cath, tre studi (Amali et al., 2023; Wong et al., 2021; Wong et al., 2022) durante l'incannulamento endovenoso, uno durante il prelievo ematico (Kanad et al., 2024), uno durante la chemioterapia (Gerceker et al., 2024) e uno durante procedure diagnostiche o terapeutiche non meglio precisate (Tennant et al., 2020).

Gli studi hanno incluso complessivamente 742 bambini (47.8% maschi) con un'età media di 10.5 anni, diagnosi prevalente di leucemia, durata media di malattia compresa tra 7.5 e 20.7 mesi. La dimensione del campione varia da 19 (Wong et al., 2022) a 120 (Caballero et al., 2024) bambini. I criteri di esclusione più frequenti sono stati la presenza di disturbi cognitivi, visivi o uditivi o di importanti patologie psichiatriche oppure l'essere sottoposti a cure palliative o il trovarsi nella fase terminale di malattia.

L'ambiente di gioco in RV immersiva proposto più spesso ai bambini è stato Roller Coaster (Amali et al., 2023; Gerceker et al., 2024; Kanad et al., 2024; Semerci et al., 2021); la durata dell'intervento è stata variabile, da pochi minuti fino a quattro ore (Wong et al., 2022).

I bambini del gruppo sperimentale hanno ricevuto sia l'intervento che le cure standard.

I bambini del gruppo di controllo in due casi (Hundert et al., 2022; Tennant et al., 2020) hanno ricevuto insieme alle cure standard una distrazione minima (gioco su tablet). In due studi (Caballero et al., 2024; Hundert et al., 2022) sia al gruppo di intervento che a quello di controllo è stato somministrato un anestetico topico.

Nove studi hanno valutato il dolore percepito dal bambino; cinque di essi (Amali et al., 2023; Gerceker et al., 2021; Kanad et al., 2024; Savas et al., 2024; Semerci et al., 2021) hanno utilizzato come strumento di misura la Wong-Baker Faces Pain Rating Scale (Wong et al., 1988), due (Tennant et al., 2020; Wong et al., 2021) la Visual Analogue Scale (Langley et al., 1985), uno (Caballero et al., 2024) la Faces Pain Scale-Revised (Hicks et al., 2001) e uno (Hundert et al., 2022) la Numerical Rating Scale (Jensen et al., 2001).

Sette studi (Caballero et al., 2024; Gerceker et al., 2021; Gerceker et al., 2024; Savas et al., 2024; Tennant et al., 2020; Wong et al., 2021; Wong et al., 2022) hanno misurato l'ansia

percepita dal bambino; cinque di essi (Caballero et al., 2024; Gerceker et al., 2024; Savas et al., 2024; Wong et al., 2021; Wong et al., 2022) hanno utilizzato lo State-Trait Anxiety Inventory for Children (Spielberger, 1973), uno (Gerceker 2021) il Children's Anxiety Meter-State (Ersig et al., 2013) e uno (Tennant et al., 2020) la Visual Analogue Scale.

Infine, tutti e cinque gli studi che hanno misurato la paura percepita dal bambino (Amali et al., 2023; Gerceker et al., 2021; Hundert et al., 2022; Kanad et al., 2024; Savas et al., 2024) hanno utilizzato la Children's Fear Scale (McMurtry et al., 2011). Altri esiti riferiti al bambino valutati dagli studi inclusi hanno riguardato gli stati emotivi (dolore catastrofizzante, angoscia, rabbia, tono dell'umore, comportamento emotivo), i sintomi (fatigue, nausea, vomito), i parametri fisiologici (frequenza respiratoria, frequenza cardiaca, pressione arteriosa), l'accettabilità, la soddisfazione e il livello di immersività.

Sei studi (Caballero et al., 2024; Hundert et al., 2022; Savas et al., 2024; Tennant et al., 2020; Wong et al., 2021; Wong et al., 2022) hanno ricevuto una qualche forma di finanziamento o donazione, mentre nessuno degli autori degli studi inclusi ha riferito di avere conflitti di interesse.

Rischio di bias

La Figura 2 illustra il rischio di bias degli studi inclusi con lo strumento Risk of Bias 2. Nel complesso, il rischio di bias è alto per quattro studi (Amali et al., 2023; Caballero et al., 2024; Semerci et al., 2021; Tennant et al., 2020), desta alcune preoccupazioni per altri quattro (Gerceker et al., 2021; Gerceker et al., 2024; Kanad et al., 2024; Wong et al., 2022) ed è basso per tre (Hundert et al., 2022; Savas et al., 2024; Wong et al., 2021).

Dolore: RV vs. cure standard

L'effetto della RV a confronto con le cure standard sul dolore percepito dal bambino è stato valutato su 682 partecipanti. La differenza media standardizzata è pari a DMS = -1.10 (95% CI: -1.60, -0.60) a favore dell'intervento; il risultato è statisticamente significativo (Tabella 3). L'eterogeneità statistica è significativa ($Q = 70.97$, $p = 0.000$) ed elevata ($I^2 = 88.73\%$).

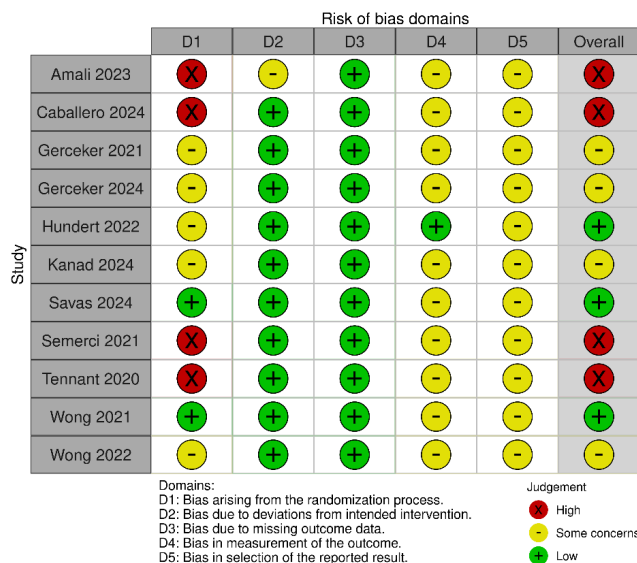
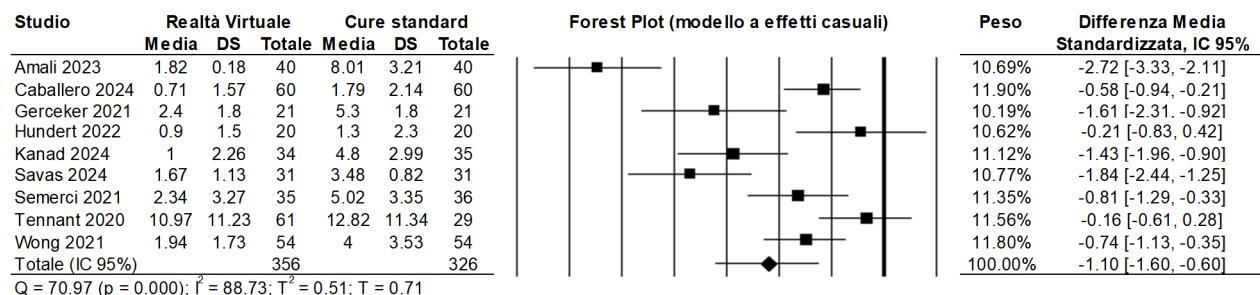


Figura 2 – Risk of Bias 2.

Tabella 3 – Dolore: RV vs. cure standard.

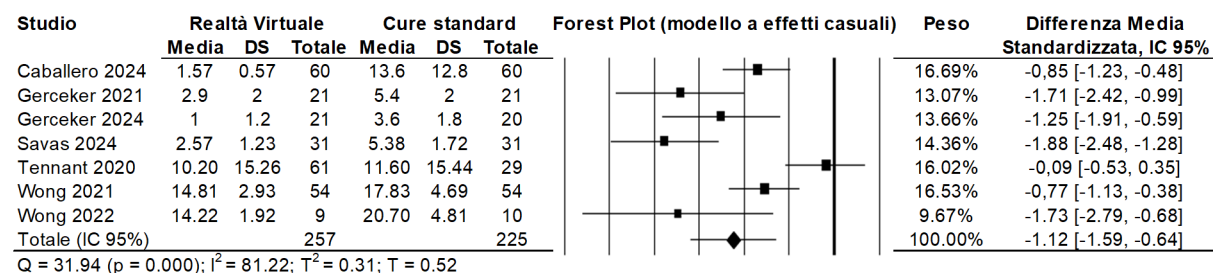


Ansia: RV vs. cure standard

L'effetto della RV a confronto con le cure standard sull'ansia percepita dal bambino è stato valutato su 482 partecipanti. La differenza media standardizzata è pari a DMS = -1.12

(95% CI: -1.59, -0.64) a favore dell'intervento; il risultato è statisticamente significativo (Tabella 4). L'eterogeneità statistica è significativa (Q = 31.94, p = 0.000) ed elevata (I² = 81.22%).

Tabella 4 – Ansia: RV vs. cure standard.



Paura: RV vs. cure standard

L'effetto della RV a confronto con le cure standard sulla paura percepita dal bambino è stato valutato su 290 partecipanti. La differenza media non standardizzata è pari a DMNS = -1.32 (95% CI: -1.82, -0.81) a favore

dell'intervento; il risultato è statisticamente significativo (Tabella 5). L'eterogeneità statistica è significativa ($Q = 19.68$, $p = 0.001$) ed elevata ($I^2 = 79.68\%$).

Tabella 5 – Ansia: RV vs. cure standard.

Studio	Realtà Virtuale			Cure standard			Forest Plot (modello a effetti casuali)	Peso	Differenza Media Non Standardizzata, IC 95%
	Media	DS	Totale	Media	DS	Totale			
Amali 2023	0.81	0.71	40	3.01	1.42	40		20.75%	-2.20 [-2.69, -1.71]
Gerceker 2021	0.8	0.9	21	2	1	21		19.19%	-1.20 [-1.78, -0.62]
Hundert 2022	0.4	0.6	19	0.8	1.3	18		19.33%	-0.40 [-1.06, 0.26]
Kanad 2024	0.6	1.18	34	1.9	1.53	35		21.15%	-1.30 [-1.94, -0.66]
Savaş 2024	1.46	0.50	31	2.80	0.70	31		19.58%	-1.34 [-1.65, -1.03]
Totale (IC 95%)			145			145		100.00%	-1.32 [-1.82, -0.81]

$Q = 19.68$ ($p = 0.001$); $I^2 = 79.68$; $T^2 = 0.26$; $T = 0.51$

Analisi di sensibilità

Per valutare la robustezza dell'effetto complessivo dell'intervento sul dolore la meta-analisi è stata rigenerata dopo la rimozione dello studio quasi randomizzato (Amali et al., 2023). La differenza media standardizzata, calcolata su 602 partecipanti, è pari a DMS = -0.90 (95% CI: -1.29, -0.50) a favore dell'intervento; il risultato è statisticamente significativo. L'eterogeneità statistica è significativa ($Q = 35.45$, $p = 0.000$) ed elevata ($I^2 = 80.26\%$). Quanto ottenuto conferma la robustezza dell'effetto complessivo dell'intervento e la sua grande dimensione d'effetto.

Bias di pubblicazione

Il bias di pubblicazione è possibile ma sembra improbabile (Figura 3). Questa considerazione è il risultato dell'implementazione del metodo Trim and Fill, poiché nessuno studio è stato tagliato e le due dimensioni dell'effetto, quella stimata (in nero) e quella osservata (in bianco), coincidono; inoltre, né il test di Egger ($p = 0.093$) né il test di Begg e Mazumdar ($p = 0.095$) sono statisticamente significativi. Infine, il risultato del test FailSafe N ($N = 331$) supera ampiamente il valore soglia ($5k + 10 = 55$; $k =$ studi inclusi nella meta-analisi).

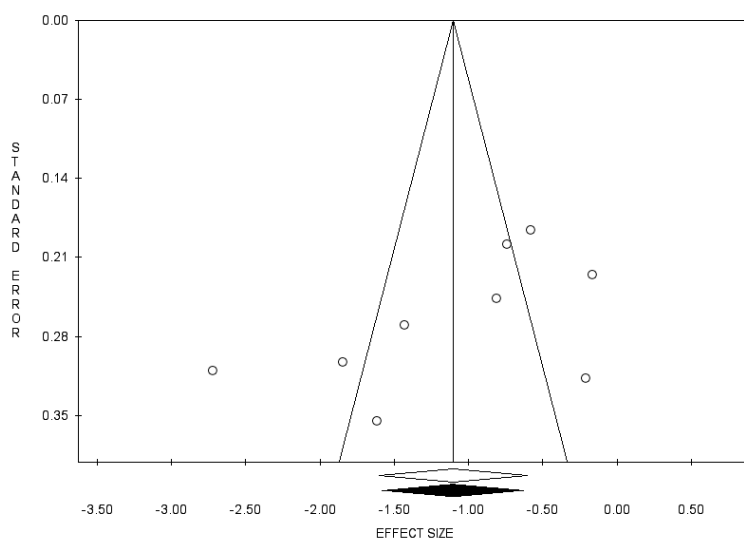


Figura 3 – Funnel plot.

Riepilogo dei risultati

Per l'effetto della RV a confronto delle cure standard o minima distrazione sui bambini con neoplasia da sottoporre a procedure mediche il

riepilogo dei risultati, effettuato in ottemperanza al metodo GRADE, ha prodotto una certezza/qualità delle prove bassa sul dolore e l'ansia e molto bassa sulla paura (Tabella 6).

Tabella 6 – Riepilogo dei risultati.

Riepilogo dei risultati. Realtà virtuale immersiva per la gestione del dolore, dell'ansia e della paura nei bambini con neoplasia.					
Realtà virtuale immersiva vs Cure standard					
Pazienti o popolazione: bambini con neoplasia (da 0 a 18 anni) sottoposti a procedure mediche					
Contesto di cura: qualsiasi					
Intervento: realtà virtuale immersiva					
Confronto: cure standard					
Outcome	Effetti assoluti previsti* (IC 95%)		N° studi	Certezza/qualità delle prove di efficacia (GRADE)	Commenti**
	Rischio con cure standard	Rischio con realtà virtuale			
Dolore del bambino	-	Il livello medio di dolore (DMS) con la realtà virtuale è risultata inferiore di 1.10 deviazioni standard (da 1.60 a 0.60).	682 (1 qRCT, 8 RCTs)	⊕⊕⊖⊖ Bassa ^{a,b}	Questo risultato equivale a una grande differenza a favore della realtà virtuale.
Ansia del bambino	-	Il livello medio di ansia (DMS) con la realtà virtuale è risultata inferiore di 1.12 deviazioni standard (da 1.59 a 0.64).	482 (7 RCTs)	⊕⊕⊖⊖ Bassa ^{a,b}	Questo risultato equivale a una grande differenza a favore della realtà virtuale.
Paura del bambino	-	Il livello medio di paura (DMNS) con la realtà virtuale è risultata inferiore di 1.32 deviazioni non standardizzate (da 1.82 a 0.81).	290 (1 qRCT, 4 RCTs)	⊕⊖⊖⊖ Molto bassa ^{a,b,c}	Questo risultato equivale a una grande differenza a favore della realtà virtuale.
*Il rischio nel gruppo di intervento (e il suo intervallo di confidenza al 95%) si basa sul rischio presunto nel gruppo di controllo e sull'effetto relativo dell'intervento (e sul suo intervallo di confidenza al 95%).					
**0.2 rappresenta una piccola differenza, 0.5 una differenza moderata e 0.8 una grande differenza.					
DMNS: differenza media non standardizzata; DMS: differenza media standard; IC: intervallo di confidenza; qRCT: trial quasi randomizzati controllati; RCTs: trial randomizzati controllati.					
GRADE Working Group grades of evidence					
Elevata certezza: siamo molto fiduciosi che l'effetto reale sia vicino a quello stimato					
Moderata certezza: siamo moderatamente fiduciosi nella stima dell'effetto: è probabile che l'effetto reale sia vicino alla sua stima, ma c'è la possibilità che sia sostanzialmente diverso					
Bassa certezza: la nostra fiducia nella stima dell'effetto è limitata: l'effetto reale potrebbe essere sostanzialmente diverso dalla sua stima					
Certeza molto bassa: abbiamo pochissima fiducia nella stima dell'effetto: è probabile che l'effetto reale sia sostanzialmente diverso dalla sua stima					
^a Declassato una volta per gravi limitazioni dello studio: la maggior parte degli studi presentava alcune preoccupazioni/elevato rischio di bias.					
^b Declassato una volta per incoerenza.					
^c Declassato una volta per imprecisione a causa dell'analisi basata su < 200 partecipanti per gruppo.					

DISCUSSIONE

Risultati principali

L'obiettivo di questa revisione sistematica con meta-analisi è stato quello di misurare l'effetto della realtà virtuale immersiva sul dolore, l'ansia e la paura dei bambini con neoplasia sottoposti a procedure mediche. I risultati mostrano che l'intervento determina un ampio e statisticamente significativo beneficio su tutti e tre gli esiti rispetto alle cure standard o a una minima distrazione. L'analisi di sensibilità ha confermato l'ampia dimensione d'effetto e la significatività statistica. Ciò è coerente con i risultati delle revisioni sistematiche con meta-analisi precedenti: anch'esse hanno evidenziato l'efficacia dell'intervento sul dolore (Cheng et al., 2022; Czech et al., 2023; Ozturk et al., 2023), l'ansia (Cheng et al., 2022; Czech et al., 2023; Ozturk et al., 2023) e la paura (Cheng et al., 2022).

Oltre che ampio e statisticamente significativo, l'effetto della realtà virtuale immersiva è anche clinicamente rilevante. Infatti, convertendo (Lenhard et al., 2022) i valori di d di Cohen in valori di NNT (Number Needed to Treat = Numero di soggetti da trattare con l'intervento affinché uno di essi ne tragga beneficio) si scopre che l'intervento è efficace nel controllare

(a) il dolore in quattro bambini ogni sette trattati (NNT = 1.775), (b) l'ansia in quattro bambini ogni sette trattati (NNT = 1.749) e (c) la paura in quattro bambini ogni sei trattati (NNT = 1.540). Tuttavia, la certezza/qualità delle prove per il dolore e l'ansia è bassa quindi la fiducia sulla stima dell'effetto è limitata: l'effetto reale potrebbe essere sostanzialmente diverso. Inoltre, la certezza/qualità delle prove per la paura è molto bassa quindi vi è pochissima fiducia sulla stima dell'effetto: è probabile che l'effetto reale sia sostanzialmente diverso.

Implicazioni per la pratica

La RV potrebbe aiutare a controllare il dolore, l'ansia e la paura di bambini sia di genere maschile che femminile e di età compresa tra gli 8 e i 12 anni circa durante le procedure correlate alla cura della neoplasia, come l'accesso al port-a-cath con ago di Huber, il prelievo o l'incannulamento endovenoso oppure la chemioterapia. Nonostante i risultati siano promettenti, allo stato attuale occorre prestare attenzione nel trarre conclusioni sul beneficio dell'intervento in quanto la fiducia sui risultati è limitata o molto limitata. Ciò deriva essenzialmente dalle ridotte dimensioni campionarie degli studi inclusi, dalla loro qualità metodologica (soltanto tre studi sono a basso

rischio di bias) ed elevata eterogeneità (es. diversa procedura implementata; differente tipo, stadio e durata di malattia; utilizzo o meno di anestetico topico).

Idealmente, la RV dovrebbe catturare l'attenzione, essere altamente immersiva, semplice per i bambini più piccoli e divertente per quelli più grandi, eticamente e culturalmente sensibile e appropriata per il contesto di cura; il livello di immersione, coinvolgimento narrativo e interattività sembrerebbe aumentarne l'efficacia (Yap et al., 2020). Purtroppo, la disponibilità di giochi o scenari RV per la gestione di sintomi ed emozioni dei bambini con neoplasia è ancora limitata e questo può condizionare la ricerca di contenuti in grado di ottimizzare il beneficio dell'intervento (Nerini et al., 2024); dati i diversi stili di coping, si dovrebbe disporre di una più ampia scelta. Questo aspetto è importante, perché (a) certi scenari potrebbero esporre i bambini a esperienze troppo intense o spaventose in grado ad esempio di aumentarne l'ansia, anziché ridurla (Mahrer et al., 2009); (b) alcuni bambini preferiscono scenari e musiche rilassanti mentre altri apprezzano giochi emozionanti e affascinanti (Nerini et al., 2024). In termini di risposta all'intervento non è da sottovalutare il ruolo di due variabili agenti da moderatori o modificatori di effetto quali il livello di esperienza nei confronti di giochi o scenari di RV e l'abitudine a procedure invasive per il trattamento della neoplasia. Un problema a livello di hardware, presumibilmente risolvibile con i prossimi avanzamenti tecnologici, è rappresentato dal fatto che le attuali apparecchiature per la RV pongono limiti all'età dei bambini che ne potrebbero usufruire, perché per quelli più piccoli i visori/display e/o le cuffie sono dispositivi troppo pesanti o grandi da indossare (Lambert et al., 2020). In funzione del tipo di procedure la configurazione dell'apparecchiatura di RV dovrebbe cambiare: se di breve durata come prelievi o incannulamenti endovenosi, sistemi di RV che richiedono solo movimenti della testa garantirebbero la sicurezza del bambino; se più lunghe come la chemioterapia, tecnologie più complesse che prevedano l'utilizzo di un controller portatile associato a un visore potrebbero essere un'opzione. Naturalmente la RV non può e non deve sostituire l'interazione umana e il supporto emotivo da parte della famiglia e degli operatori sanitari di cui i bambini con neoplasia hanno bisogno; inoltre, questa tipologia di intervento può integrare ma non sostituirsi ai tradizionali approcci di cura (Nerini et al., 2024).

Uno dei potenziali effetti collaterali della RV, specie durante un uso prolungato (Wu et al.,

2023), è la cinetosi, che può causare nausea e vertigini (Gold et al., 2018) e portare ad affaticamento degli occhi e cefalea (Li et al., 2011). Come conseguenza, alcuni autori (Aubrey et al., 2018) consigliano quale limite di tempo massimo di utilizzo della RV 5-10 minuti. Tuttavia, sembra che un alto grado di immersione del contenuto di RV, una ridotta animazione virtuale e scene virtuali in movimento possano ridurre i sintomi della cinetosi (Veličković et al., 2021).

Implicazione per la ricerca

Occorrono studi di migliore qualità metodologica e multicentrici per avere un'ampia dimensione campionaria; questo a vantaggio di una maggiore potenza statistica e della fattibilità di un'analisi per sottogruppi da organizzare in funzione dei principali moderatori di effetto dell'intervento come genere, fascia di età, procedura, tipo di neoplasia, durata media di malattia. È necessario provvedere ad una maggiore standardizzazione della metodologia di ricerca degli studi a partire dall'utilizzo, a parità di esito, dello stesso strumento di valutazione, poiché ciò potrebbe contribuire a fornire indicazioni più specifiche sull'efficacia della RV. Le ricerche future dovranno esplorare l'influenza di fattori come la frequenza, la durata, i cicli ottimali dell'intervento e includere i suoi effetti a lungo termine per determinare se possa svolgere un ruolo efficace come strumento di supporto nella cura della malattia. Dovrebbe essere considerato, anche attraverso la creazione di team comprendenti bambini, infermieri, oncologi, psicologi e programmatori (Burrai et al., 2023), lo sviluppo di giochi di RV appositamente progettati per migliorare il coinvolgimento e soddisfare le esigenze e gli interessi specifici di questa speciale popolazione di pazienti; a questo proposito, ulteriori studi dovrebbero valutare tempi e modalità del loro recupero psicofisico in funzione dei diversi scenari di RV. L'utilizzo di visori più leggeri e comodi o di dispositivi alternativi come gli smartphone dovrebbe essere esplorato per superare i limiti fisici della tecnologia RV e consentire anche ai bambini più piccoli di poter usufruire dell'intervento.

La sicurezza in merito ai possibili effetti avversi della tecnologia RV, come ad esempio la cinetosi, è una variabile importante da indagare dalle prossime ricerche. Per misurare la cinetosi sarebbe consigliabile utilizzare strumenti di valutazione convalidati, come il Virtual Reality Symptom Questionnaire (Ames et al., 2005). Infine, è auspicabile che gli studi futuri confrontino la RV con altri metodi di distrazione consolidati per determinare se l'intervento sia davvero efficace ed economicamente

vantaggioso.

Limiti

Tranne in un caso (Amali et al., 2023), gli studi inclusi sono monocentrici e con piccole dimensioni campionarie, il che limita la generalizzabilità dei risultati. Per la natura stessa dell'intervento, non si può garantire il doppio cieco; tuttavia, l'accecamento dei valutatori dei risultati è possibile (Hundert et al., 2022) e necessario, al fine di assicurare una valutazione imparziale dei risultati. L'occultamento dell'assegnazione dell'intervento e il mascheramento benché impegnativi sono fattibili, come dimostrato da due studi (Savas et al., 2024; Wong et al., 2021).

I partecipanti degli studi sono stati eterogenei in termini di procedure e di tipo, grado e durata media di malattia; inoltre, hanno usufruito per un tempo molto variabile di giochi o scenari RV diversi tramite piattaforme hardware con caratteristiche differenti. Sia ai gruppi di intervento che a quelli di controllo sono state garantite cure standard che tuttavia non sono state definite in dettaglio: ad esempio, il livello di coinvolgimento dei genitori non è stato precisato e, in caso di utilizzo per via topica di terapia anestetica (Caballero et al., 2024; Hundert et al., 2022), di essa non sono stati resi noti i tempi, le modalità di somministrazione e le dosi. Di più, in due studi (Hundert et al., 2022; Tennant et al., 2020) il gruppo di controllo ha ricevuto una distrazione minima insieme alle cure standard.

Infine, occorre menzionare due limiti relativi alla sicurezza dell'intervento: (a) di rado gli studi hanno valutato l'effetto della cinesiosi o dei sintomi correlati all'uso prolungato della RV; (b) nessuno studio ha fornito dettagli sulle strategie implementate per igienizzare l'attrezzatura per la RV, aspetto questo molto importante avendo a che fare con soggetti a vario grado immunocompromessi.

CONCLUSIONI

Nei bambini con neoplasia l'effetto della realtà virtuale sul dolore, l'ansia e la paura a confronto con cure standard o minima distrazione è ampio e statisticamente significativo; tuttavia, il livello di certezza/qualità delle prove è basso o molto basso. Fino a quando le future ricerche non forniranno un ulteriore supporto ai risultati, questi al momento possono solo contribuire a dare un'indicazione sul beneficio dell'intervento per alcune procedure mediche implementate per curare la malattia.

Conflitto di interessi

Gli autori dichiarano l'assenza di conflitto di interessi.

Finanziamenti

Gli autori dichiarano di non aver ottenuto alcun finanziamento e l'assenza di sponsor economici.

Contributi degli autori

Tutti gli autori hanno contribuito all'ideazione e alla conduzione dello studio, alla stesura dell'articolo, alla sua revisione critica e alla conseguente approvazione della versione finale dello stesso.

Registrazione dello studio

Open Science Framework
(<https://osf.io/24xa3/>).

BIBLIOGRAFIA

- Adam R et al. (2018). What are the current challenges of managing cancer pain and could digital technologies help?. *BMJ Supportive & Palliative Care*, 8(2):204-12.
- Althumairi A et al. (2021). Virtual Reality: Is It Helping Children Cope with Fear and Pain During Vaccination?. *Journal of Multidisciplinary Healthcare*, 14:2625-32.
- Amali R et al. (2023). Effectiveness of Virtual Reality Distraction on Pain Perception and Fear among Children with Cancer Undergoing IV Cannulation. *Indian Journal of Community Medicine*, 48(6):909-14.
- Ames SL et al. (2005). The development of a symptom questionnaire for assessing virtual reality viewing using a head-mounted display. *Optometry and Vision Science*, 82(3):168-76.
- Aubrey SJ et al. (2018). Virtual reality 101: What you need to know about kids and VR. In *Common Sense*.
- Balshem H et al. (2011). GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *Journal of Clinical Epidemiology*, 64(4):401-6.
- Begg CB et al. (1994). Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. *Biometrics*, 50(4):1088-101.
- Birnie KA et al. (2018). Psychological interventions for needle-related procedural pain and distress in children and adolescents. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 10(10):CD005179.
- Birnie KA et al. (2014). Systematic review and meta-analysis of distraction and hypnosis for needle-related pain and distress in children and adolescents. *Journal of Pediatric Psychology*, 39(8):783-808.
- Burrai F et al. (2023). Effectiveness of immersive virtual reality on anxiety, fatigue and pain in patients with

- cancer undergoing chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Oncology Nursing*, 64:102340.
- Caballero R et al. (2024). Beyond Needles: Pioneering Pediatric Care with Virtual Reality (VR) for TIVAD Access in Oncology. *Cancers*, 16(12):2187.
- Calderón MA et al. (2011). Immunotherapy: The meta-analyses. What have we Learned?. *Immunology and Allergy Clinics of North America*, 31(2):159-vii.
- Cheng Z et al. (2022). Virtual reality for pain and anxiety of pediatric oncology patients: A systematic review and meta-analysis. *Asia-Pacific Journal of Oncology Nursing*, 9(12):100152.
- Chirico A et al. (2016). Virtual Reality in Health System: Beyond Entertainment. A Mini-Review on the Efficacy of VR During Cancer Treatment. *Journal of Cellular Physiology*, 231(2):275-87.
- Cochran WG. (1950). The comparison of percentages in matched samples. *Biometrika*, 37(3-4):256-66.
- Cohen J. (2013). Statistical power analysis for the behavioral sciences. Routledge.
- Comparcini D et al. (2023). Immersive and Non-Immersive Virtual Reality for Pain and Anxiety Management in Pediatric Patients with Hematological or Solid Cancer: A Systematic Review. *Cancers*, 15(3):985.
- Czech O et al. (2023). Virtual reality in chemotherapy support for the treatment of physical functions, fear, and quality of life in pediatric cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Public Health*, 11:1039720.
- Czech O et al. (2021). Virtual Reality Interventions for Needle-Related Procedural Pain, Fear and Anxiety- A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Clinical Medicine*, 10(15):3248.
- Díaz-Rodríguez M et al. (2021). The Effect of Play on Pain and Anxiety in Children in the Field of Nursing: A Systematic Review. *Journal of Pediatric Nursing*, 61:15-22.
- Duval S et al. (2000). Trim and fill: A simple funnel-plot-based method of testing and adjusting for publication bias in meta-analysis. *Biometrics*, 56(2):455-63.
- Egger M et al. (1997). Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ (Clinical research ed.)*, 315(7109):629-34.
- Eijlers R et al. (2019). Systematic Review and Meta-analysis of Virtual Reality in Pediatrics: Effects on Pain and Anxiety. *Anesthesia and Analgesia*, 129(5):1344-53.
- Ersig AL et al. (2013). Validation of a clinically useful measure of children's state anxiety before medical procedures. *Journal for Specialists in Pediatric Nursing*, 18(4):311-9.
- Facchini M et al. (2021). The role of music therapy in the treatment of children with cancer: A systematic review of literature. *Complementary Therapies in Clinical Practice*, 42:101289.
- Ferreira EB et al. (2015). Distraction methods for pain relief of cancer children submitted to painful procedures: systematic review. *Revista Dor*, 16:146-52.
- Ferrell BR et al. (Eds.). (2019). Oxford textbook of palliative nursing. Oxford University Press.
- Gatlin CG et al. (2007). When medication is not enough: nonpharmacologic management of pain. *Clinical Journal of Oncology Nursing*, 11(5):699-704.
- Gerçeker GÖ et al. (2021). The effect of virtual reality on pain, fear, and anxiety during access of a port with huber needle in pediatric hematology-oncology patients: Randomized controlled trial. *European Journal of Oncology Nursing*, 50:101886.
- Gerçeker GÖ et al. (2024). The Effect of Virtual Reality Distraction and Fatigue Training on Anxiety and Fatigue Levels in Children with Cancer: A Randomized Controlled Study. *Seminars in Oncology Nursing*, 151725. Advance online publication.
- Gold JI et al. (2018). Is Virtual Reality Ready for Prime Time in the Medical Space? A Randomized Control Trial of Pediatric Virtual Reality for Acute Procedural Pain Management. *Journal of Pediatric Psychology*, 43(3):266-75.
- Gupta A et al. (2018). Innovative Technology Using Virtual Reality in the Treatment of Pain: Does It Reduce Pain via Distraction, or Is There More to It?. *Pain medicine (Malden, Mass.)*, 19(1):151-9.
- Hedström M et al (2003). Distressing events for children and adolescents with cancer: child, parent, and nurse perceptions. *Journal of Pediatric Oncology Nursing*, 20(3):120-32.
- Hicks CL et al. (2001). The Faces Pain Scale-Revised: toward a common metric in pediatric pain measurement. *Pain*, 93(2):173-83.
- Higgins JP et al. (2003). Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ (Clinical research ed.)*, 327(7414):557-60.
- Hundert AS et al. (2021). A Pilot Randomized Controlled Trial of Virtual Reality Distraction to Reduce Procedural Pain During Subcutaneous Port Access in Children and Adolescents With Cancer. *The Clinical Journal of Pain*, 38(3):189-96.
- Kanad N et al. (2024). The effect of virtual reality on pain, fear and emotional appearance during blood draw in pediatric patients at the hematology-oncology outpatient clinic: A randomized controlled study. *European Journal of Oncology Nursing*, 68:102495.
- Koller D et al. (2012). Distraction techniques for children undergoing procedures: a critical review of

- pediatric research. *Journal of Pediatric Nursing*, 27(6):652-81.
- Kothgassner OD et al. (2021). Lack of research on efficacy of virtual reality exposure therapy (VRET) for anxiety disorders in children and adolescents: A systematic review. *Neuropsychiatrie*, 35(2):68-75.
- Jensen TS et al. (2001). The clinical picture of neuropathic pain. *European Journal of Pharmacology*, 429(1-3):1-11.
- Jong MC et al. (2020). Development of an evidence-based decision aid on complementary and alternative medicine (CAM) and pain for parents of children with cancer. *Supportive Care in Cancer*, 28(5):2415-29.
- Lambert V et al. (2020). Virtual reality distraction for acute pain in children. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 10(10):CD010686.
- Langley GB et al. (1985). The visual analogue scale: its use in pain measurement. *Rheumatology International*, 5(4):145-8.
- Lenhard W et al. (2022). Computation of effect sizes. *Psychometrika*.
https://www.psychometrika.de/effect_size.html
- Loeffen EAH et al. (2020). Reducing pain and distress related to needle procedures in children with cancer: A clinical practice guideline. *European Journal of Cancer*, 131:53-67.
- Li A et al. (2011). Virtual reality and pain management: current trends and future directions. *Pain Management*, 1(2):147-57.
- Mahrer NE et al. (2009). The use of virtual reality for pain control: a review. *Current Pain and Headache Reports*, 13(2):100-9.
- McCaffery M. (2002). What is the role of nondrug methods in the nursing care of patients with acute pain?. *Pain Management Nursing*, 3(3):77-80.
- McMurtry CM et al. (2011). Children's fear during procedural pain: preliminary investigation of the Children's Fear Scale. *Health Psychology*, 30(6):780.
- Meyerbröker K et al. (2021). The use of virtual reality in assessment and treatment of anxiety and related disorders. *Clinical Psychology & Psychotherapy*, 28(3):466-76.
- Miller KD et al. (2020). Cancer statistics for adolescents and young adults, 2020. *CA Cancer Journal for Clinicians*, 70(6):443-59.
- Nerini C et al. (2024). The effect of Virtual Reality on pain and anxiety in pediatric oncology patients. *Annals of Research in Oncology*, 4(1):29-39.
- Noel M et al. (2018). Brief Clinical Report: A Systematic Review and Meta-analysis of Pain Memory-reframing Interventions for Children's Needle Procedures. *Pain Practice*, 18(1):123-129.
- Nunns M et al. (2018). Effectiveness of nonpharmacological interventions to reduce procedural anxiety in children and adolescents undergoing treatment for cancer: A systematic review and meta-analysis. *Psycho-oncology*, 27(8):1889-99.
- Orwin RG. (1983). A fail-safe N for effect size in meta-analysis. *Journal of educational statistics*, 8(2):157-9.
- Ozturk CS et al. (2023). Effectiveness of Virtual Reality in Anxiety and Pain Management in Children and Adolescents Receiving Cancer Treatment: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of Medical Systems*, 47(1):103.
- Page, M. J et al. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, 372:n71.
- Piira T et al. (2002). Distraction methods in the management of children's pain: An approach based on evidence or intuition. *The Suffering Child*, 1(10):15-20.
- Platt LM et al. (2016). Nonpharmacological Alternatives to Benzodiazepine Drugs for the Treatment of Anxiety in Outpatient Populations: A Literature Review. *Journal of Psychosocial Nursing and Mental Health Services*, 54(8):35-42.
- Po' C et al. (2012). The management of procedural pain at the Italian Centers of Pediatric Hematology-Oncology: state-of-the-art and future directions. *Supportive Care in Cancer*, 20(10):2407-14.
- Ricci S et al. (2022). Viewpoint: Virtual and Augmented Reality in Basic and Advanced Life Support Training. *JMIR Serious Games*, 10(1):e28595.
- Savaş EH et al. (2024). The effect of a biofeedback-based virtual reality game on pain, fear and anxiety levels during port catheter needle insertion in pediatric oncology patients: A randomized controlled study. *European Journal of Oncology Nursing*, 70:102621.
- Semerici R et al. (2021). Effects of Virtual Reality on Pain During Venous Port Access in Pediatric Oncology Patients: A Randomized Controlled Study. *Journal of pediatric oncology nursing : official journal of the Association of Pediatric Oncology Nurses*, 38(2), 142–151.
- Spielberger CD. (1973). State-trait anxiety inventory for children.
- Sterne JA et al. (2001). Funnel plots for detecting bias in meta-analysis: guidelines on choice of axis. *Journal of Clinical Epidemiology*, 54(10):1046-55.
- Sterne JAC et al. (2019). RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*, 366:l4898.

- Taddio A et al. (2010). Reducing the pain of childhood vaccination: an evidence-based clinical practice guideline. *CMAJ*, 182(18):E843-E855.
- Tennant M et al. (2020). Exploring the use of Immersive Virtual Reality to enhance Psychological Well-Being in Pediatric Oncology: A pilot randomized controlled trial. *European Journal of Oncology Nursing*, 48:101804.
- Thi THT et al. (2022). Effects of distraction on reducing pain during invasive procedures in children with cancer: A systematic review and meta-analysis. *Pain Management Nursing*, 23(3):281-92.
- Veličković P et al. (2021). Improvement of the interaction model aimed to reduce the negative effects of cybersickness in VR rehab applications. *Sensors*, 21(2):321.
- von Baeyer CL et al. (2004). Children's memory for pain: overview and implications for practice. *The Journal of Pain*, 5(5):241-9.
- Wong, CL et al. (2022). Effects of immersive virtual reality for managing anxiety, nausea and vomiting among paediatric cancer patients receiving their first chemotherapy: An exploratory randomised controlled trial. *European Journal of Oncology Nursing*, 61:102233.
- Wong CL et al. (2021). Virtual Reality Intervention Targeting Pain and Anxiety Among Pediatric Cancer Patients Undergoing Peripheral Intravenous Cannulation: A Randomized Controlled Trial. *Cancer Nursing*, 44(6):435-42.
- Wong DL et al. (1988). Pain in children: comparison of assessment scales. *Pediatric Nursing*, 14(1):9-17.
- World Health Organization. (2021). CureAll framework: WHO global initiative for childhood cancer: increasing access, advancing quality, saving lives. <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/347370/9789240025271%e2%80%90eng.pdf?sequence=1>
- World Health Organization. (2018). WHO guidelines for the pharmacological and radiotherapeutic management of cancer pain in adults and adolescents. World Health Organization. <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/279700/9789241550390-eng.pdf>
- Wu Y et al. (2023). Effectiveness of virtual reality in symptom management of cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Pain and Symptom Management*, 65(5):e467-e482.
- Yap KY et al. (2020). Use of virtual reality in the supportive care management of paediatric patients with cancer. *The Lancet. Child & Adolescent Health*, 4(12):899-908.