

A tutti coloro che mi hanno sostenuto, grazie.

Premessa

Questa tesi è stata redatta sulla base dell'articolo del Dott. Paolo Bizzarri "Thoracic manual therapy is not more effective than placebo thoracic manual therapy in patients with shoulder dysfunctions: A systematic review with meta-analysis" (Paolo Bizzarri, Luca Buzzatti, Erik Cattrysse, Aldo Scafoglieri).

Come compito primario vi è quello di confrontare l'efficacia delle manipolazioni toraciche HVLA con il rispettivo trattamento placebo e verificarne gli effetti su dolore e funzione, applicando la ricerca non solo al segmento spalla, ma espandendola verso distretti corporei periferici, in modo da riuscire a fornire una visuale più ampia e dettagliata di quella che è una metodica della terapia manuale ampiamente utilizzata in clinica.

Le citazioni e i dati appartenenti a studi sono indicati, in apice, con il numero dello studio caratteristico tra due parentesi quadre (es. [n]), gli studi utilizzati per la stesura della suddetta tesi rientrano alla voce "bibliografia" con il numero corrispondente la citazione. Due o più citazioni sono intervallate dal segno " – " quando rispettano un ordine numerico progressivo.

Due o più citazioni sono intervallate dal segno " ; " quando non rispettano un ordine numerico progressivo.

Indice

ABSTRACT

CAPITOLO 1: INTRODUZIONE	5-9
1.1 Razionale	5-8
1.2 Obiettivi	9
CAPITOLO 2: METODI	10-17
2.1 Criteri di eleggibilità	10-11
2.2 Fonti di ricerca	11
2.3 Strategie di ricerca	12-13
2.4 Selezione degli studi	13-14
2.5 Estrazione dati	14
2.6 Rischio di bias negli studi	14-16
2.7 Sintesi dei risultati	17
CAPITOLO 3: RISULTATI	18-43
3.1 Risultati della selezione degli studi	18-19
3.2 Caratteristiche degli studi	20-33
3.3 Rischio di bias negli studi	34-37
3.4 Risultati dei singoli studi	38-43
3.5 Sintesi dei risultati	43
CAPITOLO 4: DISCUSSIONE	44-46
4.1 Prove di efficacia	44-45
4.2 Limiti della revisione	45-46
4.3 Conclusioni	46
BIBLIOGRAFIA	47-53
ALLEGATO 1	54-65

Abstract

Background. Al giorno d'oggi la terapia manuale ortopedica (OMT) è ampiamente utilizzata da numerosi professionisti sanitari, in particolare è stato visto come le manipolazioni toraciche siano una terapia target per molteplici disfunzioni muscolo-scheletriche come cervicalgia o lombalgia. Non è chiaro, tuttavia, se i benefici siano una conseguenza della manipolazione o di un effetto placebo.

Obiettivo. L'obiettivo di questa revisione sistematica è quello di confrontare l'efficacia delle manipolazioni toraciche HVLA con il rispettivo trattamento placebo e verificarne gli effetti su dolore e funzione a livello dei distretti periferici.

Metodi. La ricerca è stata svolta tramite database medico-sanitari (MEDLINE, CENTRAL, CINAHL, PEDro) dall'anno 2000 a quello corrente. Sono stati selezionati studi randomizzati controllati comprendenti, come controllo, un gruppo placebo e come intervento uno o più gruppi di manipolazione e/o mobilizzazione.

La revisione sistematica è stata redatta secondo la checklist del *PRISMA statement*^[21].

I dati sono stati estratti dai singoli studi, discussi narrativamente, e confrontati statisticamente.

Il rischio di bias è stato valutato grazie alla *Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials* (RoB 2)^[23] ed esposto nelle rispettive tabelle.

Risultati. Diciannove studi sono stati inclusi in questa revisione sistematica. La qualità è risultata incerta, dato che, più della metà degli studi ha riportato una valutazione qualitativa che oscillava tra "rischio bias sconosciuto" e "rischio bias alto". Nonostante questo, quasi tutti gli studi valutati come "rischio bias basso" non hanno riportato cambiamenti significativi nella valutazione finale degli outcome.

Conclusioni. Questa revisione sistematica non è riuscita a dimostrare che una o più sessioni di manipolazioni toraciche siano più efficaci di una o più sessioni del rispettivo trattamento placebo, in pazienti con differenti disfunzioni muscolo-scheletriche, nel migliorare dolore e funzione.

Capitolo 1

Introduzione

1.1 Razionale

Il programma di ricerca *Global Burden of Diseases Study 2013* ha classificato i disordini neuro-muscolo-scheletrici tra le prime cause globali di disabilità, con una crescita dal 1990 al 2013, in 188 paesi, del 61%. Il report conclude sottolineando quanto questi siano una componente di spesa cruciale per i vari stati, basti pensare che, in America, i costi di gestione si aggirano attorno ai 300 miliardi di dollari l'anno in termini di salute e diminuzione della produttività dei dipendenti^[1].

Un fenomeno sviluppatosi di conseguenza è l'accesso diretto in clinica fisioterapica. Quest'ultimo offre numerosi vantaggi al paziente, a partire dal punto di vista economico, riducendo il numero di visite e consulti specialistici, esistono vantaggi dal punto di vista organizzativo in quanto si riducono le tempistiche necessarie per accedere alle cure sanitarie, per non parlare di un minor del carico di lavoro per i medici di medicina generale. Inoltre si è visto che, pazienti trattati in accesso diretto da un fisioterapista, mostravano un indice di soddisfazione maggiore rispetto a pazienti visitati da medici o chirurghi ortopedici in un reparto di pronto-soccorso^[2].

Tutto ciò potrebbe segnare una svolta dal punto di vista professionale per la categoria del fisioterapista, in quanto gli verranno richieste responsabilità e preparazione maggiori, atte a soddisfare le richieste del paziente.

Ed è proprio su questi aspetti che si fonda la Terapia Manuale Ortopedica (OMT).

La Federazione Internazionale di Terapia Manuale Ortopedica (IFOMPT) definisce la terapia manuale ortopedica (OMT) come “un'area della fisioterapia specializzata nel management dei disordini neuro-muscolo-scheletrici, basata su ragionamento clinico, che utilizza un approccio altamente specifico includendo tecniche manuali ed esercizio terapeutico”^[3].

Sebbene questa venga ampiamente utilizzata da professionisti del settore, i suoi processi neurofisiologici restano tutt'ora poco chiari; nonostante alcuni autori abbiano provato a fornire spiegazioni riguardo il suo successo, seguendo teorie basate sulla biomeccanica (es. riallineamento vertebrale), queste non sembrerebbero essere supportate dalla letteratura^[11-12;14].

Bialosky^[11] propone un modello comprensivo, basato sull'osservazione di risposte neurofisiologiche associate alla terapia manuale, secondo il quale uno stimolo meccanico riesca a dare inizio ad una serie di meccanismi (Figura 1) suddivisibili in:

-Meccanismi periferici

I mediatori dell'inflammazione e i nocicettori periferici interagiscono in risposta ad uno stimolo lesivo, la terapia manuale può influenzare direttamente questi processi; un esempio risiede negli studi condotti da Degenhardt^[25] e McPartland^[26] che denotano un cambiamento ematico dei livelli di β -endorfine, anandamide, serotonina e cannabinoidi endogeni in risposta ad una seduta di terapia manuale generica.

Un ulteriore studio condotto su pazienti asintomatici da Plaza-Manzano et al.^[27] mostra la variazione degli ormoni neurotensina, orexina A, ossitocina e cortisolo a livello sierico a seguito di una manipolazione cervicale o toracica, rispetto ad un gruppo di controllo che non aveva subito trattamento.

In generale questi studi suggeriscono un ruolo del sistema nervoso periferico nella modulazione del dolore muscolo-scheletrico.

-Meccanismi spinali

La terapia manuale potrebbe avere degli effetti a livello del midollo spinale.

In particolare, per quanto riguarda le mobilizzazioni articolari, è stato ipotizzato un "bombardamento" di stimoli sensoriali da parte dei propriocettori muscolari a livello del sistema nervoso centrale.

Un ruolo del midollo spinale viene proposto a seguito degli studi di Malisza et al.^[28] sui ratti; a seguito di una iniezione di capsaicina (iperalgessizzante) agli arti postero-inferiori, veniva eseguita una mobilizzazione articolare e, successivamente, misurata l'attività spinale con risonanza magnetica funzionale a seguito di uno stimolo tattile alla zampa interessata, riscontrando una minore attivazione del corno dorsale.

Inoltre diversi autori associano alla terapia manuale un cambiamento della sommazione temporale in termini di nocicezione.

Per sommazione temporale intendiamo quella risultante generata dalla somma di potenziali d'azione presinaptici ad alta frequenza (lo stimolo applicato per generare un potenziale d'azione non varia nel tempo), che si vanno a sommare a livello del neurone post-sinaptico generando un unico potenziale d'azione.

Questa associazione è stata poi confermata da Bishop et al. 2010^[16] mediante studi su soggetti sani, sembrerebbe infatti che la manipolazione vertebrale induca ipoalgesia a livello del corno dorsale in termini di sommazione temporale^[15-16].

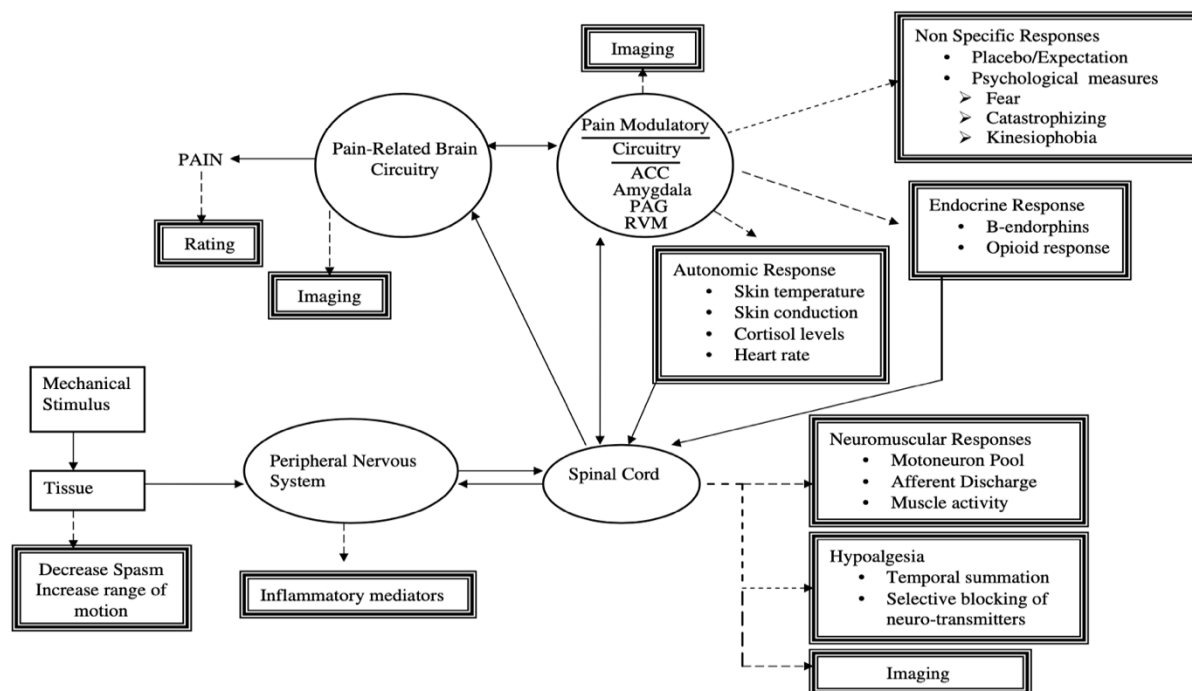
-Meccanismi sovraspinali

La letteratura suggerisce come strutture cerebrali, quali corteccia cingolata anteriore, sostanza grigia periacqueduttale e midollo rostrale ventro-mediale, giochino un ruolo cruciale nella modulazione del dolore.

Sempre Malisza^[29] tramite studi condotti sui ratti, con risonanza magnetica funzionale, ha dimostrato l'attivazione di aree correlate a questi meccanismi modulatori top-down. Queste osservazioni sembrano stabilire una correlazione tra terapia manuale e attivazione di meccanismi neuro-fisiologici complessi.

Variabili come placebo, aspettative e fattori psicosociali andrebbero presi in considerazione per un'indagine completa.

J.E. Bialosky et al. / Manual Therapy 14 (2009) 531–538



ACC = anterior cingulate cortex; PAG = periaqueductal gray; RVM = rostral ventromedial medulla

Figura 1

Particolarmente legati alla terapia manuale sono, infatti, il placebo^[13;17], spesso in letteratura definito come trattamento inerte, senza specifiche proprietà terapeutiche, e l'effetto placebo cioè la risposta a questo tipo di trattamento.

Questa definizione non è del tutto accettabile poiché recenti studi condotti in ambito farmacologico e fisioterapico mostrano come il trattamento placebo abbia la capacità di indurre effetti neuro-fisiologici e biologici, mediante l'attivazione di aree neurali adibite alla modulazione del dolore, della sfera cognitiva ed emozionale, e di modificare determinati outcome nei disordini muscoloscheletrici^[17-19].

Recentemente, quindi, gli esperti hanno iniziato a supportare il placebo come parte attiva del trattamento poiché associato ad una risposta ipoalgesica^[17;20].

Ampiamente utilizzata in pratica clinica è la manipolazione HVLA (*high velocity low amplitude*), questa metodica è definita come l'applicazione di movimenti rapidi su segmenti vertebrali, i quali producono una separazione della superficie articolare, un input afferente sensoriale transitorio e una riduzione della percezione del dolore con, a volte, un miglioramento generale della condizione clinica.

La separazione della superficie articolare provoca una cavitazione intra-articolare, che a sua volta è comunemente accompagnata da un *popping sound*. Le riduzioni post-manipolatorie della percezione del dolore sono influenzate da meccanismi sovraspinali, inclusi l'aspettativa o il beneficio^[58].

Diversi studi hanno documentato l'efficacia di manipolazioni toraciche HVLA per far fronte a disordini muscolo-scheletrici come lombalgia^[4], sindrome da conflitto sub-acromiale^[5], cervicalgia^[6], disordini temporo-mandibolari^[7;47] ed altri, ottenendo come risultato un miglioramento generale della condizione clinica.

Sembrerebbe, infatti, che sintomi muscolo-scheletrici primari possano essere correlati o influenzati da menomazioni provenienti da regioni corporee apparentemente non associabili. Stiamo parlando di un fenomeno nominato "interdipendenza regionale"^[8-10]. Possiamo applicare questa teoria nel contesto delle manipolazioni toraciche HVLA, per il trattamento delle disfunzioni periferiche, considerando come esempio la trasmissione di forza dalla regione vertebrale toracica a quella cervicale.

Precedentemente ipotizzata è stata recentemente dimostrata da Engell et al.^[37], i quali hanno riscontrato una trasmissione, anche se minima, della forza ottenuta durante l'impulso in una manovra HVLA prona. Impulso che, come suggeritoci da Bialosky^[11], potrebbe andare a creare una cascata di meccanismi neurofisiologici.

1.2 Obiettivi

L'obiettivo di questa revisione sistematica è quello di confrontare l'efficacia delle manipolazioni toraciche HVLA con il rispettivo trattamento placebo e verificarne gli effetti su dolore e funzione a livello dei distretti periferici.

A tale scopo sono stati inclusi studi placebo randomizzati controllati.

Capitolo 2

Metodi

Questa revisione sistematica è stata redatta seguendo la checklist del *PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) statement*^[21].

2.1 Criteri di eleggibilità

In questa revisione sono stati considerati trial clinici randomizzati controllati in lingua inglese che comparavano gli effetti, sui distretti periferici, di manipolazioni toraciche nei confronti delle rispettive manipolazioni placebo, in pazienti con disturbi neuro-muscolo-scheletrici.

Le sezioni corporee considerate nella ricerca erano le seguenti: articolazione temporo-mandibolare, arto superiore (spalla, gomito, polso e mano), regione cervicale, toracica e lombare.

Studi non randomizzati controllati e/o riportanti soltanto soggetti sani sono stati esclusi dall'analisi.

Il campione preso in esame, in tutti gli studi, considerava adulti (età ≥ 18 anni) senza restrizione nel genere (maschio-femmina) e nello stadio della malattia (acuto, sub-acuto, cronico).

Pazienti che presentavano età inferiore a 18 anni e/o *red flags* (tumore, fratture, sepsi, osteoporosi ecc..) sono stati esclusi a priori. Inoltre sono state escluse donne incinte, pazienti che mostrassero un coinvolgimento neurologico (eccetto che per lo studio di Peña-Salinas et al.^[22]) e anche coloro che avessero precedentemente subito un trattamento manipolativo del rachide.

Per quanto riguarda gli studi sul rachide cervicale, non si è fatta distinzione tra cervicalgia di tipo meccanico (mechanical neck pain) o cervicalgia da “colpo di frusta”.

Negli studi di spalla è stata esclusa la popolazione riportante *frozen shoulder*.

I criteri di esclusione, in aggiunta ai precedenti, per pazienti con disfunzioni temporo-mandibolari, erano i seguenti: mancanza di denti (fatta eccezione per i terzi molari), utilizzo di dentiere e/o protesi dentarie, attualmente in terapia ortodontica e/o farmaceutica.

Infine, nello studio riguardante pazienti con lombalgia, l'unico criterio di esclusione aggiuntivo rispetto ai generali era l'irradiazione dei sintomi agli arti inferiori.

Questa revisione si focalizza esclusivamente su trattamenti di manipolazione del torace con approccio “hands-on”, escludendo quindi auto-manipolazioni. Gli interventi potevano essere applicati a più livelli (porzione toracica bassa, media, alta, giunzione cervico-dorsale, coste) in una sessione singola o multipla.

Il gruppo di controllo doveva obbligatoriamente presentare un approccio “hands-on” placebo, studi in cui il controllo era un “no-treatment”, o un trattamento di terapia fisica venivano esclusi.

L’outcome primario era il seguente:

- Dolore, valutato mediante la scala VAS (visual analogue scale), NPRS (numeric pain rating scale), NPQ (Northwick pain questionnaire).

Gli outcome secondari erano i seguenti:

- Disabilità e Funzione, valutate da un esaminatore esterno tramite ROM (range of motion) e, nel caso dell’articolazione temporo-mandibolare, VMO (vertical mouth opening). Sono state inoltre somministrate scale di valutazione differenti a seconda del segmento target:
 - ⇒ Segmento cervicale, NDI (neck disability index), NDI-TH (neck disability index-Thai version), GROC (global rating of change);
 - ⇒ Spalla, DASH (disabilities of the arm, shoulder hand score), SPADI (shoulder pain and disability index), Penn (Pennsylvania shoulder score);
 - ⇒ Segmento lombare, FABQ (fear avoidance beliefs questionnaire), MODQ (modified oswestry disability questionnaire).
- Funzione neuro-muscolare, valutata oggettivamente mediante elettromiografia (EMG) ed algometria (pressure pain threshold).

2.2 Fonti di ricerca

Trial clinici randomizzati controllati sono stati selezionati mediante i seguenti database: MEDLINE (PubMed), Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Physiotherapy Evidence Database (PEDro), Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL complete, includendo i database EBScHost: PsycARTICLES, Psychology and Behavioral Sciences Collection, PsycINFO, SPORTDiscus).

Ricerche aggiuntive sono state condotte tramite la lettura di revisioni sistematiche con argomenti simili.

2.3 Strategie di ricerca

La selezione degli studi è stata condotta da due autori (AP, PB) che hanno applicato i criteri di inclusione ed esclusione a titolo, abstract e, quando necessario, al *full-text*.

Le stringhe di ricerca sono state redatte seguendo il modello PICO (Patient; Intervention; Comparison; Outcome) ed erano differenti a seconda del database utilizzato, per PubMed, Central ed EBSCOhost erano le seguenti:

- Articolazione temporo-mandibolare: (temporomandibular or tmj or mandibular or craniomandibular or orofacial or craniofacial) and (pain or disorders or dysfunction) and (thora* or cervicothora* or thoracolumb* or ribs or "rib cage" or "first rib") and (manipulation or mobilization or "manual therapy" or thrust or hvla) and (placebo or sham or control) and (randomized controlled trial or rct or clinical trial);
- Regione cervicale: ((neck or cervical or cervicobrachial) and pain) and (thora* or cervicothora* or Thoracolumb* or ribs or "rib cage" or "first rib" or orthopaedic or spine) and (manipulation or mobilization or "manual therapy" or thrust or hvla) and (placebo or sham or control);
- Regione toracica: (thora* or thoracic spine or dorsal or cervicothora* or thoracolumb*) and (pain or disorders or dysfunction) and (thora* or cervicothora* or thoracolumb* or ribs or "rib cage" or "first rib") and (manipulation or mobilization or "manual therapy" or thrust or hvla) and (placebo or sham or control) and (randomized controlled trial or rct or clinical trial);
- Regione Lombare: (lumbar or "low back" or thoracolumb* or sacroiliac or lumbopelvic or lumbosacral or pelvic) and (pain or disorders or dysfunction) and (thora* or cervicothora* or thoracolumb* or ribs or "rib cage" or "first rib") and (manipulation or mobilization or "manual therapy" or trust or hvla) and (placebo or sham or control) and (randomized controlled trial or rct or clinical trial);

- Spalla¹: (((((((((((((((((((single blind) OR double blind) OR clinical trials) OR clinical trial) OR cross-over) OR randomly allocated) OR random allocation) OR rct) OR groups) OR random*) OR randomised controlled) OR randomized controlled)))) AND (((((((((((((((((((thoracolumb*) OR cervicothora*) OR thoracic) OR thorax))) OR dorsal))) AND (((((((((((((((((((scapula) OR scapular) OR rotator cuff) OR supraspinatus) OR teres) OR subscapularis) OR bursa) OR bursae) OR labrum) OR labral) OR shoulder*) OR infraspinatus) OR glenoid) OR glenohumeral) OR glenohumeral)) OR biceps OR impingement))) AND (((((((((((((((((((placebo) OR Movement*) OR sham) OR manipulation*) OR manipulative technique) OR manipulative techniques) OR combined motion techniques) OR High velocity low amplitude) OR hvla) OR management) OR Rehab*) OR Physio*) OR physical therapy) OR chiropract*) OR osteopat*) OR manual therapy) OR mobilization) OR mobilisation) OR Mobiliz*) OR Mobilis*) OR thrust) OR smt) OR intervention) OR therapy) OR treat*) OR Combined motion technique);
- Gomito e mano: (elbow or forearm or "upper arm" or "upper limb" or radial or ulnar or wrist or hand or cubital or carpal) and (pain or disorders or dysfunction) and (thora* or cervicothora* or thoracolumb* or ribs or "rib cage" or "first rib") and (manipulation or mobilization or "manual therapy" or thrust or hvla) and (placebo or sham or control) and (randomized controlled trial or rct or clinical trial);

Per il database PEDro invece si è utilizzata una strategia di ricerca semplice:

- Articolazione temporo-mandibolare: Temporo-mandibular joint pain and thora* manipulation and placebo;
- Regione cervicale: Neck pain and thora* manipulation and placebo;
- Regione toracica: Thora* pain and thora* manipulation and placebo;
- Regione lombare: Lumbar pain and thora* manipulation and placebo;
- Spalla: Shoulder pain and thora* manipulation and placebo;
- Gomito e mano: Elbow or wrist pain and thora* manipulation and placebo;

¹ Stringa di ricerca presa dallo studio di Bizzarri et al. "Thoracic manual therapy is not more effective than placebo thoracic manual therapy in patients with shoulder dysfunctions: A systematic review with meta-analysis"

2.4 Selezione degli studi

La selezione degli studi è stata effettuata da due revisori (AP, PB), seguendo il processo di identificazione degli studi, screening, eleggibilità ed inclusione.

I risultati della ricerca di ogni banca dati sono stati importati sul programma di gestione bibliografica *EndNote*, tramite questo sono stati eliminati i doppi. Degli studi rimanenti è stato eseguito lo screening dei titoli, e successivamente sono stati esclusi quelli non pertinenti.

Il processo di eleggibilità è stato effettuato leggendo l'abstract e, se necessario, il testo completo. Gli studi che non rispettavano i criteri di inclusione sono stati esclusi, i rimanenti sono stati utilizzati in questa revisione.

L'intero processo di selezione è stato schematizzato con il *PRISMA Flow Chart*^[24] (capitolo 3, "3.1 Selezione degli studi"; Figura 2)

2.5 Estrazione dati

I dati sono stati raccolti da due revisori (AP, PB), con la lettura del testo completo di ogni singolo articolo e l'inserimento manuale degli item nelle tabelle riportate in "Allegato 1".

2.6 Rischio di bias negli studi

La valutazione del rischio di bias degli studi è stata condotta indipendentemente dai due autori (AP, PB) utilizzando la *Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2)*^[23].

Questo strumento valutativo si compone di 5 domini:

- 1) bias derivanti dal processo di randomizzazione;
- 2) bias dovuti a deviazioni dall'intervento predefinito (distinguere tra *intention-to-treat effect* e *per-protocol effect*);
- 3) bias dovuti alla perdita di dati;
- 4) bias nelle misurazioni degli outcome;
- 5) bias nella selezione del risultato riportato.

Ognuno di questi domini contiene delle domande di segnalazione (*signalling questions*) con le rispettive descrizioni. Queste domande rappresentano una caratteristica

fondamentale della RoB 2 in quanto aiutano a ricavare informazioni complete per la valutazione del rischio di bias.

I risultati delle valutazioni sono stati calcolati mediante uno specifico algoritmo e riportate su tabelle inserite nel Capitolo 3 “3.3 Rischio di bias negli studi” (Figura 3/3a-4/4a-5/5a-6/6a).

L'algoritmo ha catalogato gli studi secondo un rischio di bias:

- Alto (*High*);
- Incerto/Non chiaro (*Unknow*);
- Basso (*Low*).

Le domande di segnalazione sono le seguenti:

- Dominio 1:
 - 1.1) La sequenza di allocazione dei partecipanti è stata randomizzata?
 - 1.2) La sequenza di allocazione è stata celata fino a quando i partecipanti non sono stati iscritti e assegnati agli interventi?
 - 1.3) Le differenze nelle caratteristiche di base tra gruppi suggeriscono un problema con il processo di randomizzazione?
- Dominio 2 (*intention-to-treat effect*):
 - 2.1) I partecipanti erano a conoscenza dell'intervento assegnatogli durante lo studio?
 - 2.2) Il personale che eseguiva l'intervento era a conoscenza del gruppo a cui appartenevano i partecipanti durante lo studio?
 - 2.3) Ci sono state variazioni, rispetto l'intervento assegnato, derivanti dal contesto di studio?
 - 2.4) Queste variazioni hanno modificato l'outcome?
 - 2.5) Queste variazioni erano bilanciate tra i due gruppi?
 - 2.6) È stata condotta un'analisi appropriata per stimare l'effetto di assegnazione all'intervento?
 - 2.7) C'è potenzialità per un impatto notevole sul fallimento di analizzare i partecipanti nel gruppo in cui erano randomizzati?
- Dominio 2 (*per-protocol effect*):
 - 2.1) I partecipanti erano a conoscenza dell'intervento assegnatogli durante lo studio?

- 2.2) Il personale che eseguiva l'intervento era a conoscenza del gruppo a cui appartenevano i partecipanti durante lo studio?
- 2.3) Importanti *non-protocol interventions* sono stati equilibrati tra i gruppi?
- 2.4) Ci sono stati fallimenti nell'attuazione dell'intervento che hanno modificato l'outcome?
- 2.5) C'è stata una non aderenza al trattamento assegnato che può avere modificato l'outcome dei partecipanti?
- 2.6) È stata condotta un'analisi appropriata per stimare l'effetto di assegnazione all'intervento?
- Dominio 3:
 - 3.1) I dati dell'outcome erano disponibili per tutti o quasi tutti i partecipanti?
 - 3.2) Ci sono evidenze che il risultato finale non è stato modificato dalla perdita di dati?
 - 3.3) La mancanza del risultato potrebbe dipendere dal suo valore originale?
 - 3.4) È probabile che la mancanza nel risultato dipendesse dal suo vero valore?
- Dominio 4:
 - 4.1) Il metodo di misurazione dell'outcome è stato appropriato?
 - 4.2) La misurazione dell'outcome è stata differente tra i gruppi?
 - 4.3) Coloro che misuravano il risultato erano consapevoli dell'intervento subito dai partecipanti?
 - 4.4) La misurazione dell'outcome potrebbe essere stata influenzata dalla conoscenza dell'intervento ricevuto?
 - 4.5) È probabile che la misurazione dell'outcome sia stata influenzata dalla conoscenza dell'intervento ricevuto?
- Dominio 5:
 - 5.1) I dati ottenuti dai risultati erano coerenti con un piano d'analisi pre-specificato stipulato prima che i dati fossero disponibili per l'analisi?
È probabile che il risultato numerico oggetto di valutazione sia stato selezionato, sulla base dei risultati, da..
 - 5.2) .. misure outcome multiple?
 - 5.3) .. un'analisi multipla dei dati?

Si è preferito l'utilizzo della RoB 2 alla scala PEDro poiché considerata più precisa nell'identificazione del rischio di bias negli studi^[30].

2.7 Sintesi dei risultati

I risultati sono stati sintetizzati in modo narrativo nella tabella presente nella sezione “3.2 Caratteristiche degli studi” (Tabella 1) e nel paragrafo “3.4 Risultati dei singoli studi”, inoltre sono stati inseriti numericamente nelle tabelle riportate in “Allegato 1”.

CAPITOLO 3

Risultati

3.1 Selezione degli studi

Il processo di selezione degli studi è rappresentato dal *PRISMA flow chart* (Figura 2). In totale sono stati identificati 5051 studi dai differenti database, mentre 3 studi sono stati individuati tramite una ricerca secondaria (altre revisioni sistematiche e/o metanalisi).

Dopo la rimozione dei duplicati sono rimasti 3504 studi da valutare in base a titolo ed abstract, di questi, solo 34 hanno rispettato i criteri di eleggibilità.

Gli autori hanno poi proseguito con la lettura dei *full-text* arrivando ad escludere 15 articoli per i seguenti motivi:

- mancanza di un gruppo di controllo placebo;
- il gruppo di controllo era trattato con manipolazione cervicale;
- il gruppo di controllo era trattato con placebo cervicale;
- non veniva inserito un gruppo di controllo con approccio “hands-on”;
- l’articolo era in realtà un’analisi secondaria.

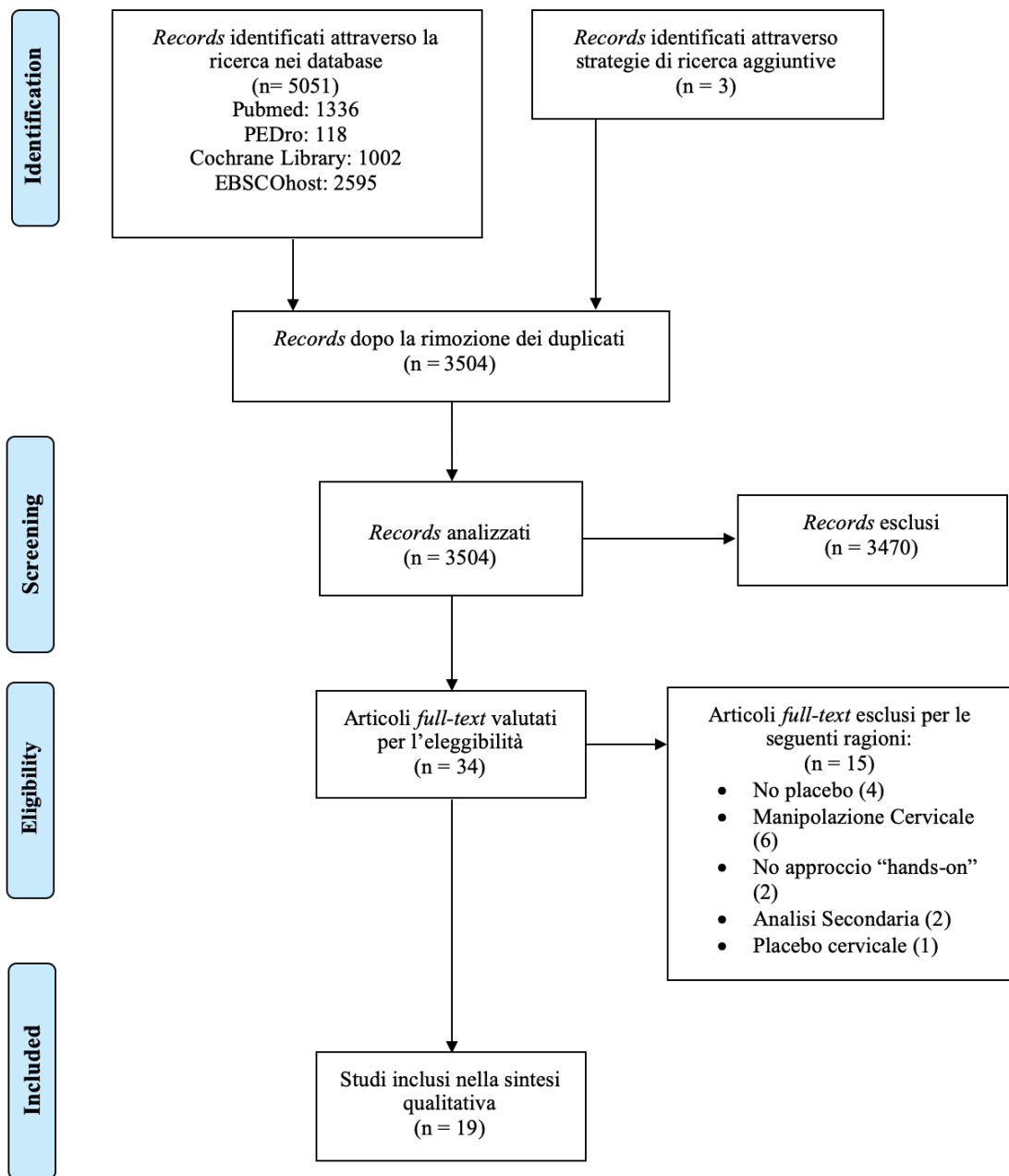


Figura 2. PRISMA flow chart

3.2 Caratteristiche degli studi

Diciannove trial clinici randomizzati controllati, corrispondenti ad un totale di 982 pazienti, sono stati inclusi in questa revisione sistematica^[4;5;6;7;22;31-36;38-44;47].

In tutti questi, fatta eccezione per cinque studi^[5;7;33;35;44], il range di età, utilizzato come criterio di inclusione, era compreso tra i 18 e i 70 anni.

La durata media dei sintomi era maggiore o uguale a tre mesi, eccetto che per i trial di Fisher^[4], Sparks^[35], Peña-Salinas^[22] e Young^[36], in cui la durata era inferiore.

Possiamo quindi affermare che la maggioranza degli articoli utilizzati in questa revisione trattava condizioni croniche.

Per quanto riguarda la somministrazione di test neuro-muscolo-scheletrici specifici tra i criteri di inclusione, sei studi^[6;31-35] su otto, riguardanti il rachide cervicale, non hanno sottolineato il loro utilizzo. Lo studio di Peña-Salinas^[22] ha usato il test di rotazione cervicale e flessione laterale, mentre Young^[36] ha sottoposto in aggiunta ai test di Spurling e di neurodinamica per il nervo mediano, anche il test di distrazione cervicale e di rotazione cervicale verso il lato sintomatico (se tre test su quattro tra questi erano positivi il paziente poteva essere incluso).

Nei trial clinici di spalla invece, tutti gli autori hanno utilizzato come criterio d'inclusione la positività di almeno tre test specifici^[5;38;40-43], tranne Riley^[39], che come criterio d'ammissione ne imponeva la presenza di almeno uno.

I test somministrati in tutti gli studi erano il test di Neer, di Hawkins-Kennedy e la presenza di dolore alla resistenza isometrica dell'arto in extra-rotazione.

Solamente Riley^[39] e Grimes^[42] non hanno utilizzato il test di Jobe tra i criteri d'inclusione, preferendo un'abduzione attiva di spalla e, nel secondo, anche la presenza di dolore nella regione antero-laterale dell'omero.

Gli altri studi, fatta eccezione per quello di Michener^[40] che è l'unico a somministrare il Painful Arc test, sfruttano il dolore in elevazione attiva dell'arto.

Infine, lo studio di Haik del 2014^[5] adotta criteri quali il dolore alla palpazione dei tendini della cuffia dei rotatori e dolore nella regione dermatomera C5-C6.

I due studi di Packer^[7;44] trattanti l'articolazione temporo-mandibolare contengono lo stesso numero di partecipanti e gli stessi criteri d'inclusione ed esclusione, le misure di outcome invece sono differenti così come il protocollo di registrazione.

Infine, lo studio di Fisher^[4] adotta come target pazienti lombalgici, dove per lombalgia si intende un dolore tra la dodicesima vertebra toracica e il solco gluteo. Neanche in questo trial sono stati utilizzati test neuro-muscolo-scheletrici specifici.

Le metodiche di manipolazione, con i rispettivi placebo, sono riportate in maniera descrittiva nella tabella sottostante (Tabella 1).

Studi precedentemente condotti da Cleland et al.^[6;45-46] riportavano tecniche manipolative, placebo e non, successivamente utilizzate da altri autori ^[7;32-33;36;44]; in questo caso il terapeuta, per eseguire la manipolazione vera e propria, stabilizzava il segmento caudale a quello ipomobile grazie ad una “presa a pistola” e, una volta raggiunta la posizione pre-manipolativa, chiedeva un’inspirazione seguita da un’espiazione, al termine della quale veniva eseguito il thrust in direzione antero-posteriore.

Per la manipolazione placebo la procedura era la stessa, ciò che cambiava erano la mano del terapeuta, che veniva posizionata aperta sotto il segmento ipomobile, e la mancanza del thrust a fine espiazione.

Allo stesso modo anche Michener nel 2015^[40] condusse uno studio di validazione per la manipolazione toracica placebo su pazienti patologici, usata poi come “gold standard” da numerosi autori^[35;38;41-43;48]; i pazienti venivano manipolati su tre segmenti differenti, giunzione cervico-dorsale (paziente in posizione seduta), segmento toracico medio e basso (paziente in decubito prono).

Per la manipolazione placebo i pazienti assumevano la stessa posizione di una manipolazione vera, solo che il terapeuta applicava una pressione minima sul segmento da manipolare, mimando il thrust ma senza eseguirlo.

Riley^[39] invece utilizza come placebo la manipolazione della scapola su paziente prono. In aggiunta, i pazienti venivano influenzati da un messaggio positivo o neutrale (in base al gruppo di appartenenza) e a tutti veniva dato un programma di esercizi da eseguire a casa. La manipolazione placebo di scapola consiste nell’esecuzione di un thrust di quest’ultima in direzione antero-laterale, in linea con la cassa toracica.

Diverso è l’articolo di Peña-Salinas^[22] sia dal punto di vista del campione preso in esame, ovvero pazienti che hanno subito un colpo di frusta, che dalla tipologia di intervento cui era sottoposto cioè manipolazione della prima costa.

Per la manipolazione della prima costa il paziente giaceva in posizione seduta e il terapeuta dietro di lui, quest’ultimo con una mano prendeva contatto con il corpo costale, con l’altra inclinava ipsilateralmente e ruotava controlateralmente, rispetto la costa da manipolare, la testa del paziente.

Di tutti e diciannove gli studi selezionati per questa revisione, tre contengono un terzo gruppo, oltre ai due precedentemente descritti.

Nello studio di Puntumetakul^[31], i pazienti del terzo gruppo venivano sottoposti a manipolazioni toraciche multiple; in quello di Suvarnato^[34] i gruppi di manipolazione e placebo venivano confrontati con uno che subiva una mobilitazione del torace, mentre nello studio di Grimes^[42] venivano confrontati due gruppi di manipolazione toracica eseguite in maniera differente, il primo supino, il secondo seduto.

Per la misurazione di alcuni outcome sono state somministrate delle scale di valutazione sotto forma di questionari.

Per la valutazione del dolore sono state utilizzate la Visual Analogue Scale (VAS)^[6;7;31-34;41;44] e la Numeric Pain Rating Scale (NPRS)^[4-5;35-36;38-40;43;47], entrambe considerate un ottimo strumento valutativo dal punto di vista qualitativo e quantitativo.^[48-50]

Negli studi di Packer (2014)^[7] e Kardouni^[38] veniva valutato il dolore alla palpazione mediante la Pressure Pain Threshold (PPT).

Peña-Salinas^[22], assieme alla precedente, somministra la Northwick park neck pain questionnaire (NPQ).

Grimes^[42] invece utilizza come misura di outcome del dolore la Verbal Numeric Rating Scale (vNRS-11).

Scale di valutazione come la Neck Disability Index (NDI), Global Rating of Change scale (GROC), Western Ontario Rotator Cuff (WORC), Shoulder Pain and Disability Index (SPADI), Disability of the Arm Shoulder and Hand questionnaire (DASH) e Pennsylvania Shoulder Score (Penn) sono state somministrate con il fine di valutare la variazione, sotto il punto di vista funzionale, rispettivamente di collo e spalla.

Fisher^[4] usa la Modified Oswestry Disability Questionnaire (MODQ) per identificare il grado di disabilità in pazienti con lombalgia.

Gli studi di spalla di Haik^[5;47], Kardouni^[38;43] e Grimes^[42] valutano la cinematica scapolare.

Sillevis^[32] e Sparks^[35] invece valutano il coinvolgimento rispettivamente del sistema nervoso autonomo e delle aree corticali subito dopo un trattamento manipolativo e placebo.

Le valutazioni sono state eseguite prima ed immediatamente dopo gli interventi, gli unici due autori che hanno rivalutato i pazienti a distanza di una settimana dall'intervento sono Puntumetakul^[31] e Haik^[47].

In tutti gli studi selezionati, le manipolazioni sono state svolte in una sola seduta, in quelli di Haik^[47] e Fisher^[4] invece sono state fatte rispettivamente due e tre sedute.

Non viene riportata la presenza di effetti collaterali nel post-trattamento e follow-up; l'unico articolo che ne sottolinea la comparsa è quello di Puntumetakul^[31], in cui i pazienti appartenenti al gruppo delle manipolazioni toraciche multiple hanno riportato mal di testa, indolenzimento nella sede dell'intervento nel post-intervento e nelle 24 ore successive ma non nel follow-up ad una settimana.

Tabella 1. Caratteristiche degli studi

Nome dello studio	Caratteristiche dei partecipanti	Durata media dei sintomi	Gruppo MT	Altri gruppi (se presenti)	Gruppo placebo	Numero di sedute	Follow-up	Outcome	Risultati
<i>Cleland et al. 2015^[6]</i>	N=36 F=27 M=9 Età: 18-60 anni	MT= 12.2 (3.5) settimane Placebo 13.2 (4.2) settimane	Paziente in decubito supino. Mano del terapeuta "a pistola" appoggiata sotto il segmento ipomobile. Al paziente veniva richiesta un'inspirazione seguita da un'espiazione. Manovra HVLA eseguita a fine espiazione. Se nessun suono di cavitazione veniva udito dopo la manovra, questa veniva ripetuta, per un massimo di due volte.		Paziente in decubito supino. Mano aperta appoggiata sotto il segmento ipomobile. Al paziente veniva richiesta un'inspirazione seguita da un'espiazione. Nessuna manovra HVLA veniva eseguita.	Una	Pre-intervento Post-intervento	Dolore: VAS Funzione: NDI	Il gruppo MT ha riportato un marcato miglioramento del dolore rispetto al gruppo placebo.
<i>Puntumetakul et al. 2015^[31]</i>	N= 48 F=/ M=/ Età: 18-59 anni	≥ 3 mesi	Paziente in decubito prono. Mani del terapeuta posizionate sul segmento da manipolare. Al paziente veniva richiesta un'inspirazione seguita da un'espiazione. Manovra HVLA eseguita a fine espiazione. Se nessun suono di cavitazione si udiva dopo la manovra, questa veniva ripetuta, per un massimo di due volte.	Stesso procedimento ma in questo gruppo la tecnica HVLA veniva ripetuta a più livelli del distretto toracico.	Paziente in decubito prono. Mani del terapeuta posizionate sul segmento da manipolare. Al paziente veniva richiesta un'inspirazione seguita da un'espiazione. Nessuna manovra HVLA veniva eseguita.	Una	Pre-intervento 24 h Post-Intervento 1 settimana post-intervento	Dolore: VAS Disabilità e Funzione: NDI-TH CROM	Il gruppo Placebo non ha riscontrato miglioramenti. Entrambi i gruppi MT hanno riscontrato miglioramenti in termini di dolore e disabilità.

<i>Sillevis et al.</i> 2010 ^[32]	N=100 F=77 M=33 Età: 18-65 anni	24.3 mesi	Dopo aver verificato la posizione di T3-T4 il paziente veniva fatto accomodare in decubito supino a braccia incrociate. Il terapeuta posizionava l'eminenza thenar a livello del processo trasverso di T4. Al paziente veniva richiesta un'inspirazione seguita da un'espiazione. Manovra HVLA eseguita a fine espiazione.	Paziente in decubito supino. Mano aperta appoggiata sotto il segmento ipomobile. Al paziente veniva richiesta un'inspirazione seguita da un'espiazione. Nessuna manovra HVLA veniva eseguita.	Una	Pre-intervento Post-intervento	Dolore: VAS Altro: Pupillometria	L'analisi tra gruppi non ha riportato variazioni significative negli outcome sottoposti.
<i>Pires et al.</i> 2015 ^[33]	N=32 F=32 Età: 18-39 anni	≥6 mesi	Paziente in decubito supino. Mano del terapeuta "a pistola" sotto la vertebra T1. Al paziente veniva richiesta un'inspirazione e poi un'espiazione. Manovra HVLA eseguita a fine espiazione. Se nessun suono di cavitazione si udiva dopo la manovra, questa veniva ripetuta, per un massimo di due volte.	Paziente in decubito supino. Mano aperta appoggiata sotto il segmento ipomobile. Al paziente veniva richiesta un'inspirazione seguita da un'espiazione. Nessuna manovra HVLA veniva eseguita.	Una	Pre-intervento Post-Intervento 48-72h post-intervento	Dolore: VAS Disabilità e Funzione: NDI Funzione Neuro- muscolare: EMG-SCOM	Il gruppo MT non ha riportato nessun miglioramento significativo in termini di dolore e funzione rispetto al gruppo Placebo.

<i>Suvarnato et al. 2013^[34]</i>	N=39 F=28 M=11 Età: 18-60 anni	≥3 mesi	Pazienti in decubito prono. Mani del terapeuta posizionate sul segmento T6-T7. Al paziente veniva richiesta un'inspirazione seguita da un'espiazione. Manovra HVLA eseguita a fine espiazione. Se nessun suono di cavitazione si udiva dopo la manovra, questa veniva ripetuta, per un massimo di due volte.	Nel gruppo ricevente la mobilizzazione e il procedimento era lo stesso, l'unica differenza era che il paziente riceveva una mobilizzazione e di grado III (sec. Maitland).	Paziente in decubito prono, con testa nel foro del lettino. Mani del terapeuta posizionate sul segmento T6-T7. Al paziente non veniva richiesta un'inspirazione seguita da un'espiazione. Nessuna manovra HVLA veniva eseguita.	Una	Pre-intervento Post-Intervento 24h post-intervento	Dolore: VAS Disabilità e Funzione: CROM	Il gruppo MT ha riportato un aumento del CROM nell'immediato e nelle successive 24h. Il gruppo ricevente la mobilizzazione ha riportato un aumento del CROM a 24h dall'intervento. Il gruppo Placebo non ha riportato incremento del CROM. Tutti e tre i gruppi hanno riportato una riduzione del dolore.
<i>Sparks et al. 2017^[35]</i>	N=24 F=16 M=8 Età: range non specificato	< 6 settimane	Paziente in decubito supino. Il terapeuta posizionava l'eminenza thenar a livello dei segmenti da manipolare e si appoggiava con il busto sul torace del paziente. Al paziente veniva richiesta un'inspirazione seguita da un'espiazione. Manovra HVLA eseguita a fine espiazione.		Il paziente assumeva la stessa posizione del gruppo MT, il procedimento era lo stesso ma al termine dell'espiazione non veniva eseguita nessuna manovra HVLA.	Una	Pre-intervento Post-intervento	Dolore: NPRS Funzione: fMRI	Il gruppo MT, rispetto a quello Placebo, ha riportato una diminuzione dell'attivazione delle seguenti aree cerebrali: cervelletto, amigdala, talamo, insula, putamen, opercolo centrale e parietale, giro precentrale e post-centrale. Tra i due gruppi non c'è stata variazione nell'attività dolorifica.

<i>Peña-Salinas et al. 2017^[22]</i>	N=53 F=30 M=23 Età: 18-50 anni	Colpo di Frusta ≤ 3 mesi	Paziente in posizione seduta. Una volta messo il paziente in posizione pre-manipolativa ed identificata la prima costa, il terapeuta vi applicava una pressione crescente seguita da una manipolazione HVLA.	Paziente in posizione seduta. Una volta messo il paziente in posizione pre-manipolativa ed identificata la prima costa, il terapeuta vi applicava una leggera pressione. Nessuna manovra HVLA veniva eseguita.	Una	Pre-intervento Post-intervento	Funzione Neuro-muscolare: PPT Disabilità e Funzione: NPQ	Nessuna differenza in termini di dolore alla pressione è stata osservata tra i due gruppi.
<i>Young et al. 2019^[36]</i>	N= 43 F=29 M=14 Età: 18-65 anni	< 1mese > 6 mesi	Paziente in decubito supino con le braccia incrociate. Il terapeuta posiziona la propria eminenza thenar a livello del distretto toracico alto (C7-T3), al paziente veniva fatto inspirare e poi espirare. Al termine dell'inspirazione veniva eseguita la manovra HVLA. Lo stesso procedimento veniva fatto per il distretto toracico medio (T4-T7).	Paziente in decubito supino. Mano aperta appoggiata sotto il segmento ipomobile. Al paziente veniva richiesta un'inspirazione seguita da un'espirazione. Nessuna manovra HVLA veniva eseguita.	Una	Pre-intervento Post-Intervento 48-72h post-intervento	Dolore: NPRS Disabilità e Funzione: NDI GROC CROM attivo Test dei flessori profondi del collo	Il gruppo MT ha riportato un netto miglioramento in termini di dolore e funzione rispetto al gruppo Placebo nel post-intervento. Nel secondo follow-up (48-72h) il gruppo MT ha riportato un miglioramento anche della sintomatologia agli arti superiori.

Tabella 1. Caratteristiche degli studi (continua)

Nome dello studio	Caratteristiche dei partecipanti	Durata media dei sintomi	Gruppo MT	Altri gruppi (se presenti)	Gruppo placebo	Numero di sedute	Follow-up	Outcome	Risultati
Haik et al. 2014 ^[5]	N= 97 F= 45 M= 42 Età: /	42.6-49.0 (mesi)	Paziente in posizione seduta con braccia incrociate. Il terapeuta appoggiava il busto sul tratto dorsale del paziente e lo avvolgeva con le sue braccia. Veniva richiesta un'inspirazione seguita da un'espiazione. Al termine di quest'ultima si eseguiva la manovra HVLA. Se nessun suono di cavitazione si udiva, la manovra veniva ripetuta per un massimo di tre volte.		Il paziente assumeva la stessa posizione del gruppo MT, il procedimento era lo stesso ma al termine dell'espiazione non veniva eseguita nessuna manovra HVLA.	Una	Pre-intervento Post-intervento	Dolore: NPRS Disabilità e Funzione: Cinematica scapolare	Il dolore di spalla in soggetti con sindrome da impingement è diminuito a seguito di una seduta di MT e la cinematica scapolare risulta cambiata. Tuttavia i cambiamenti riscontrati non sono significativi.
Kardouni et al. 2015 ^[38;43]	N= 52 F= 23 M=22 Età: 18-60	MT: 40.2±65.9 Placebo: 41.2±56.5	Le manipolazioni venivano effettuate su regione toracica bassa, media e a livello della giunzione cervico-dorsale. Due manipolazioni per regione, per un totale di sei manipolazioni. Per le manipolazioni del tratto dorsale medio e basso, il paziente restava in posizione prona, per la giunzione cervico-dorsale il paziente giaceva in posizione seduta con entrambe		Il paziente assumeva la stessa posizione del gruppo MT, il procedimento era lo stesso ma al termine dell'espiazione non veniva eseguita nessuna manovra HVLA.	Una	Pre-intervento Post-intervento, 24-48h post-intervento	Dolore: NPRS Funzione Neuro-muscolare: PPT Funzione: Penn GROC Cinematica scapolare e toracica Escursione toracica	I pazienti di entrambi i gruppi non hanno riportato cambiamenti significativi.

le mani appoggiate sulla nuca.								
<i>Riley et al. 2015^[39]</i>	N=88 F= 34 M= 54 Età: 18-69	2.9-7.3 (mesi)	Paziente in decubito prono. Mani del terapeuta posizionate sul segmento da manipolare. Al paziente veniva richiesta un'inspirazione seguita da un'expiratione. Manovra HVLA eseguita a fine expiratione. Manovra HVLA eseguita a livello di T1-T2, T3-T4, T6-T7 per emi-lato, per un totale di 6 manipolazioni.	Le procedure erano le stesse del gruppo MT, la manipolazione placebo veniva effettuata sulla scapola.	Una	Pre-intervento Post-intervento, 1 settimana post-intervento	Dolore: NPRS a più livelli Disabilità e Funzione: SPADI	I pazienti con dolore muscolo-scheletrico di spalla non hanno mostrato un miglioramento di dolore e funzione se confrontati con il gruppo di controllo.
<i>Michener et al. 2014^[40]</i>	N= 56 F= 26 M= 30 Età: 18-60	37.7 (mesi)	Le manipolazioni venivano effettuate su regione toracica bassa, media e a livello della giunzione cervico-dorsale. Due manipolazioni per regione, per un totale di sei manipolazioni. Per le manipolazioni del tratto dorsale medio e basso, il paziente restava in posizione prona, per la giunzione cervico-dorsale il paziente giaceva in posizione seduta con entrambe le mani appoggiate sulla nuca.	Il paziente assumeva la stessa posizione del gruppo MT, il procedimento era lo stesso ma al termine dell'expiratione non veniva eseguita nessuna manovra HVLA.	Una	Pre-intervento Post-intervento	Dolore: NPRS Disabilità e Funzione: Penn AROM	Entrambi i gruppi non hanno riportato un incremento in flessione, il gruppo MT ha riportato un miglioramento nella rotazione interna.

<i>Haik et al. 2016^[47]</i>	N= 61 F= 23 M= 38 Età: 18-60	MT: 44±86.3 (mesi) Placebo: 38.8±59.7 (mesi)	Paziente in posizione seduta con mano appoggiata su spalla opposta. Il terapeuta appoggiava il busto sul tratto dorsale del paziente e avvolgeva il paziente con le sue braccia. Veniva richiesta un'inspirazione seguita da un'espiazione. Al termine di quest'ultima si eseguiva la manovra HVLA.	Il paziente assumeva la stessa posizione del gruppo MT, il procedimento era lo stesso ma al termine dell'espiazione non veniva eseguita nessuna manovra HVLA.	Due	Giorno 1: baseline; Giorno 2 pre-intervento: 3-4 giorni dopo giorno 1; Giorno 2 post-intervento: post-secondo intervento; Follow-up	Dolore: NPRS Disabilità e Funzione: Cinematica Scapolare DASH WORC Funzione Neuro-muscolare: EMG	Due sedute di MT sembrano aumentare il "scapular upward rotation" nella fase di estensione dell'omero in individui con sindrome da impingement. Dati statisticamente poco significativi sono stati trovati per dolore e scale funzionali.
<i>Da Silva et al. 2018^[41]</i>	N= 60 F= 41 M= 19 Età: 20-70	≥6 mesi	Paziente in decubito prono. Mani del terapeuta posizionate sul segmento da manipolare. Al paziente veniva richiesta un'inspirazione seguita da un'espiazione. Manovra HVLA eseguita a fine espiazione. Manovra HVLA eseguita a livello di T4-T5 per emicorpo, per un totale di 2 manipolazioni.	Il paziente assumeva la stessa posizione del gruppo MT, il procedimento era lo stesso ma al termine dell'espiazione non veniva eseguita nessuna manovra HVLA.	Una	Pre-intervento Post-intervento	Dolore: VAS Funzione: ROM	Nessun cambiamento significativo è stato riscontrato per quanto riguarda il dolore. Entrambi i gruppi hanno riportato un incremento significativo del ROM.

<i>Grimes et al. 2019^[42]</i>	N= 60 F= 23 M= 37 Età: 18-65	≥6 mesi	Paziente in decubito supino. Il terapeuta posizionava l'eminenza thenar a livello del segmento da manipolare e si appoggiava con il busto sul torace del paziente. Al paziente veniva richiesta un'inspirazione seguita da un'espiazione. Manovra HVLA eseguita a fine espiazione.	Paziente in posizione seduta con mano appoggiata su spalla opposta. Il terapeuta appoggiava il busto sul tratto dorsale del paziente e avvolgeva il paziente con le sue braccia. Veniva richiesta un'inspirazione seguita da un'espiazione. Al termine di quest'ultima si eseguiva la manovra HVLA.	Il paziente assumeva la stessa posizione del gruppo MT seduta, il procedimento era lo stesso ma al termine dell'espiazione non veniva eseguita nessuna manovra HVLA.	Una	Pre-intervento Post-intervento, 48h post-intervento	Dolore: vNRS-11 Disabilità e Funzione: Penn PROM AROM Cinematica scapolare Lunghezza muscolo piccolo pettorale Forza muscoli scapolari	Tutti e tre i gruppi non hanno mostrato differenze in termini di dolore e funzionalità post-trattamento.
--	---------------------------------------	---------	--	---	--	-----	---	--	--

Tabella 1. Caratteristiche degli studi (continua)

Nome dello studio	Caratteristiche dei partecipanti	Durata media dei sintomi	Gruppo MT	Altri gruppi (se presenti)	Gruppo placebo	Numero di sedute	Follow-up	Outcome	Risultati
<i>Packer et al. 2014</i> ^[7,44]	N= 32 F= 32 Età: 18-40	MT: 50.6 (33.6-67.5) [mesi] Placebo: 45.0 (25.2-64.7) [mesi]	Paziente in decubito supino. Mano del terapeuta "a pistola" appoggiata sotto il segmento ipomobile (T1-T2). Al paziente veniva richiesta un'inspirazione seguita da un'espiazione. Manovra HVLA eseguita a fine espiazione. Se nessun suono di cavitazione veniva udito dopo la manovra, questa veniva ripetuta, per un massimo di due volte.		Paziente in decubito supino. Mano aperta appoggiata sotto il segmento ipomobile. Al paziente veniva richiesta un'inspirazione seguita da un'espiazione. Nessuna manovra HVLA veniva eseguita.	Una	Pre-intervento Post-intervento 48-72h post-intervento	Dolore: VAS Funzione Neuro-muscolare: PPT Funzione: VMO EMG	Entrambi i gruppi non mostrano una diminuzione significativa in termini di VAS e PPT. Non sono state riscontrate differenze nella VMO tra gruppi. Il gruppo placebo ha riportato un moderato incremento in termini di EMG di entrambi i muscoli masseteri. Il gruppo MT ha riportato un moderato incremento in termini di EMG del muscolo massetere destro.

Tabella 1. Caratteristiche degli studi (continua)

Nome dello studio	Caratteristiche dei partecipanti	Durata media dei sintomi	Gruppo MT	Altri gruppi (se presenti)	Gruppo placebo	Numero di sedute	Follow-up	Outcome	Risultati
Fisher et al. 2019 ^[4]	N= 101 F= 71 M= 30 Età: 18-59	Non riportata	Manipolazioni eseguite a livello della regione toracica media e bassa. Paziente in decubito supino con braccia incrociate. Mano del terapeuta "a pistola" appoggiata a livello dell'intervallo T6-T8. Al paziente veniva richiesta un'inspirazione e poi un'expiratione. Manovra HVLA eseguita a fine expiratione. Se nessun suono di cavitazione si udiva dopo la manovra, questa veniva ripetuta, per un massimo di due volte. Paziente in decubito prono per la manipolazione toracica bassa (T8-T12). Al termine i pazienti venivano istruiti con esercizio ed educazione terapeutici.		I pazienti venivano posizionati allo stesso modo del gruppo MT, la mano del terapeuta era appoggiata aperta a livello dei segmenti da manipolare. Nessuna manovra HVLA veniva eseguita. Al termine i pazienti venivano istruiti con esercizio terapeutico ed educazione.	Tre	Pre-intervento Post-intervento	Dolore: NPRS Disabilità e Funzione: MODQ FABQ GROC	L'analisi tra gruppi non riporta cambiamenti significativi in nessuno degli outcome considerati.

MT=manipolazioni toraciche; HVLA=high velocity low amplitude; STM=manipolazioni toraciche singole; MTM=manipolazioni toraciche multiple; N=numero partecipanti; F=sesso femminile; M=sesso maschile; VAS=visual analogue scale; NPRS=numeric pain rating scale; NDI=neck disability index; NDI-TH=neck disability index they version; EMG=elettromiografia; SCOM=sternocleido-occipito-mastoideo; CROM=cervical range of motion; AROM=active range of motion; PROM=passive range of motion; fMRI=functional magnetic resonance imaging; PPT=pressure pain threshold (soglia di dolore pressorio); GROC=global rating of change; Penn=pennsylvania shoulder score; SPADI=shoulder pain and disability index; DASH=disability of the arm shoulder and hand; WORC=western ontario rotator cuff index; VMO=vertical mouth opening; FABQ=fear avoidance beliefs questionnaire; MODQ=modified oswestry disability questionnaire; vNRS-11=verbal numeric rating scale.

3.3 Rischio di bias negli studi

Quattro studi sono stati valutati come ad “alto rischio di bias”, Riley^[39] riporta dei dubbi per quanto riguarda il processo di allocazione dei partecipanti nei vari gruppi, non specificando se questi erano a conoscenza o meno dell'intervento sottopostogli.

Inoltre non sono riportati i dati del gruppo di controllo e non è stata fatta un'analisi appropriata per stimare l'effetto di assegnazione all'intervento.

Lo studio di Suvarnato^[34], oltre a presentare incertezze sulla metodica di randomizzazione, riporta gli stessi outcome su tabelle differenti, con valori differenti, motivo per cui è stato etichettato ad “alto rischio di bias”.

Lo studio di Haik del 2016^[47] indica la scomparsa al follow-up di 9 pazienti su sessanta (15% dei pazienti), mentre quello di Fisher^[4] undici pazienti su centouno (10,9% dei pazienti), ciò che ci ha portato a valutarli come ad “alto rischio di bias” è stata l'esclusione di questi dopo il primo intervento e la successiva inclusione per l'analisi dei dati dello studio, come suggeritoci dalla *Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials* (RoB 2)^[23].

Degli altri studi, quattro^[5;31;35;40] presentano incertezze con i metodi di randomizzazione ed allocazione nei vari gruppi, venendo quindi classificati come rischio bias “non chiaro”. Negli articoli di Young^[36] e Da Silva^[41] il rischio di bias è incerto, questo perché i terapeuti che hanno effettuato le misure di outcome iniziale sono gli stessi che hanno applicato la terapia, ciò potrebbe aver influenzato l'outcome finale. In tutti gli altri invece, il terapeuta addetto alla misurazione degli outcome era esterno.

Anche lo studio di Peña-Salinas^[22] è stato valutato come rischio bias “non chiaro” poiché sono state trovate delle discordanze negli outcome finali in quanto differivano dal piano di analisi specificato ad inizio studio.

Tutti gli altri sono stati giudicati a “basso rischio di bias” in quanto rispettavano pienamente i criteri posti dalla *Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials* (RoB 2)^[23].

Sebbene tutti gli studi provino a celare al paziente il trattamento sottopostogli, solo alcuni di questi^[7;32-33;36;44] utilizzano una metodica placebo veritiera, precedentemente validata da Michener^[40]. Nel suo studio, i pazienti hanno risposto a due domande riguardanti la percezione dell'effetto del trattamento (pre/post-trattamento) e "se credevano di aver ricevuto la forma attiva di trattamento o una forma di trattamento placebo". Nessuna

differenza è stata trovata tra i gruppi per quanto riguarda la percentuale di pazienti che credevano di aver ricevuto un intervento attivo o placebo.

Diverso è invece il discorso per gli studi di Cleland^[6;45-46] che, sebbene non proponano una validazione dell'intervento manipolativo, sono stati utilizzati lo stesso da altri autori^[7;32-33;36;44].

Poiché le tecniche manuali sono state eseguite da terapisti, non è stato possibile celare agli operatori sanitari l'appartenenza dei pazienti al gruppo.

Tutti gli studi coinvolti indagano l'efficacia delle manipolazioni toraciche nel breve termine, applicando un timing nel follow-up che non supera la settimana dall'intervento.

Figura 3. Valutazione qualitativa studi cervicale

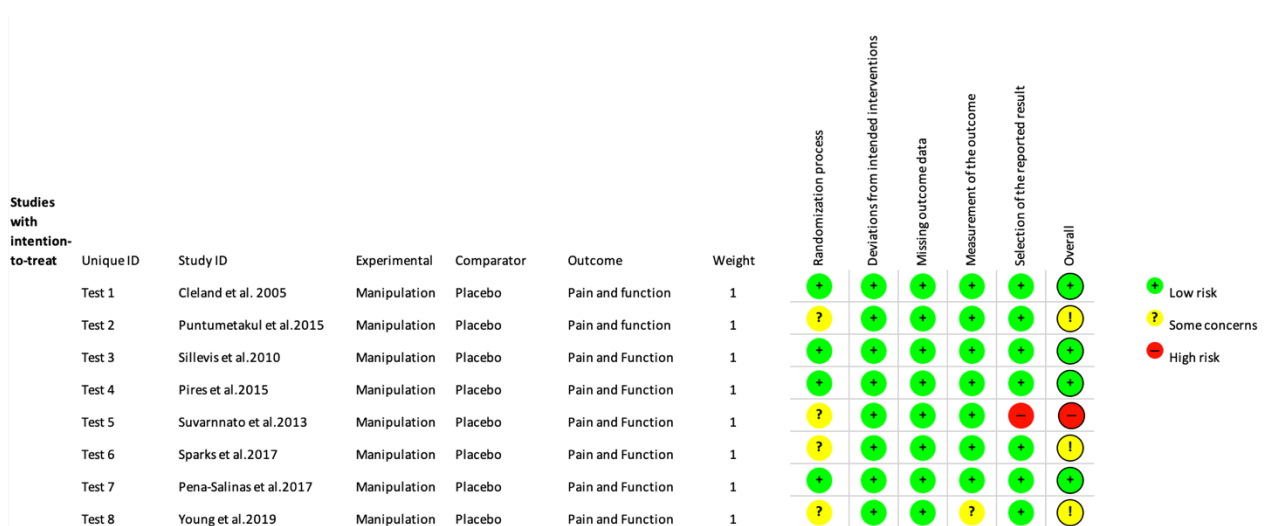


Figura 3a. Valutazione qualitativa in percentuale studi cervicale

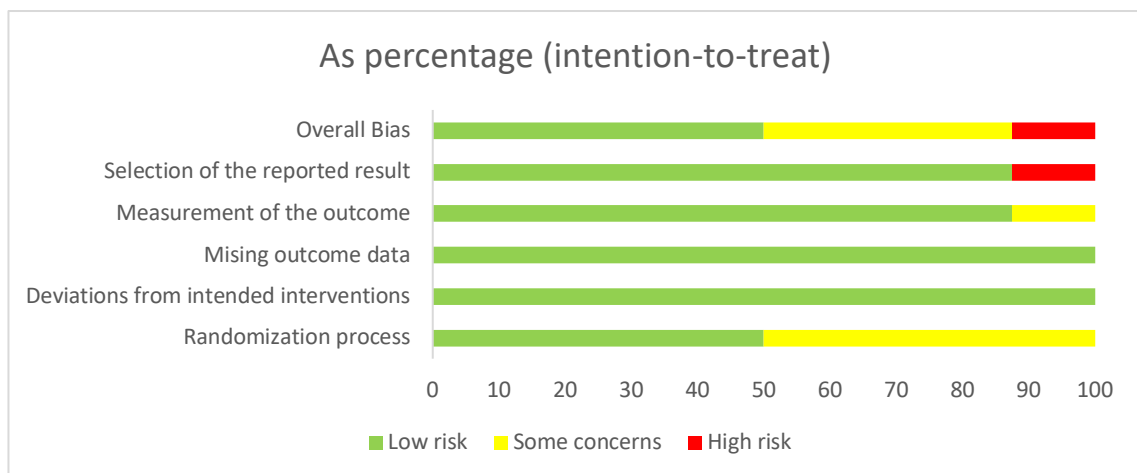


Figura 4. Valutazione qualitativa studi spalla

Studies with intention-to-treat	Unique ID	Study ID	Experimental	Comparator	Outcome	Weight						Overall
							Randomization process	Deviations from intended interventions	Missing outcome data	Measurement of the outcome	Selection of the reported result	
Test 9	Haik et al.2014	Manipulation	Placebo	Pain and function	1	?	+	+	+	?	!	
Test 10	Kardouni et al.2015	Manipulation	Placebo	Pain and function	1	+	+	+	+	+	+	
Test 11	Riley et al.2015	Manipulation	Placebo	Pain and function	1	?	-	+	?	+	-	
Test 12	Michener et al.2014	Manipulation	Placebo	Pain and function	1	?	+	+	+	+	!	
Test 13	Haik et al.2016	Manipulation	Placebo	Pain and function	1	+	-	-	+	+	-	
Test 14	Da Silva et al.2018	Manipulation	Placebo	Pain and function	1	+	+	+	?	+	!	
Test 15	Grimes et al.2019	Manipulation	Placebo	Pain and function	1	+	+	+	+	+	+	
Test 16	Kardouni et al.2015	Manipulation	Placebo	Pain and function	1	+	+	+	+	+	+	

Figura 4a. Valutazione qualitativa in percentuale studi spalla

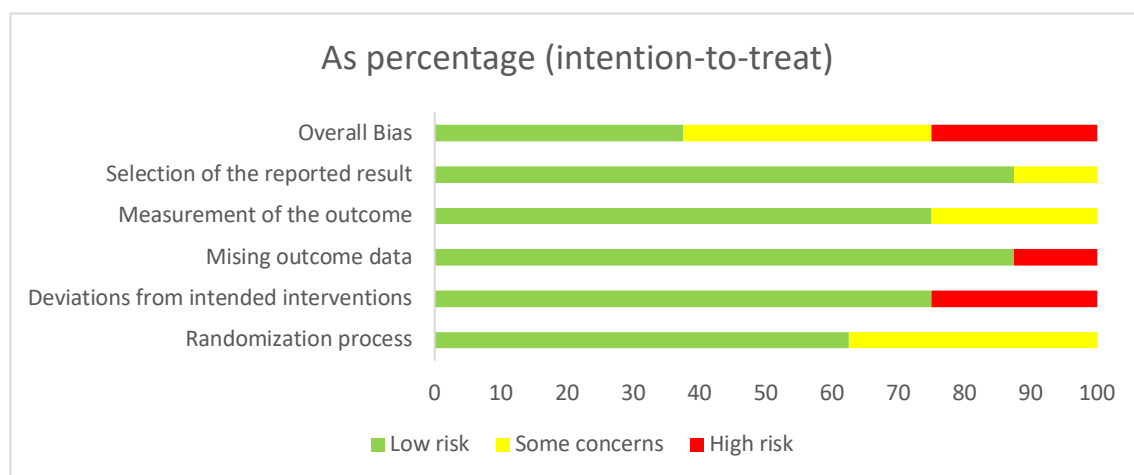


Figura 5. Valutazione qualitativa studi ATM

Studies with intention-to-treat	Unique ID	Study ID	Experimental	Comparator	Outcome	Weight					
							Randomization process	Deviations from intended interventions	Missing outcome data	Measurement of the outcome	Selection of the reported result
Test 17	Packer et al. 2015	Manipulation	Placebo	Pain and Function	1	+	+	+	+	+	+
Test 18	Packer et al.2014	Manipulation	Placebo	Pain and Function	1	+	+	+	+	+	+

Figura 5a. Valutazione qualitativa in percentuale studi ATM

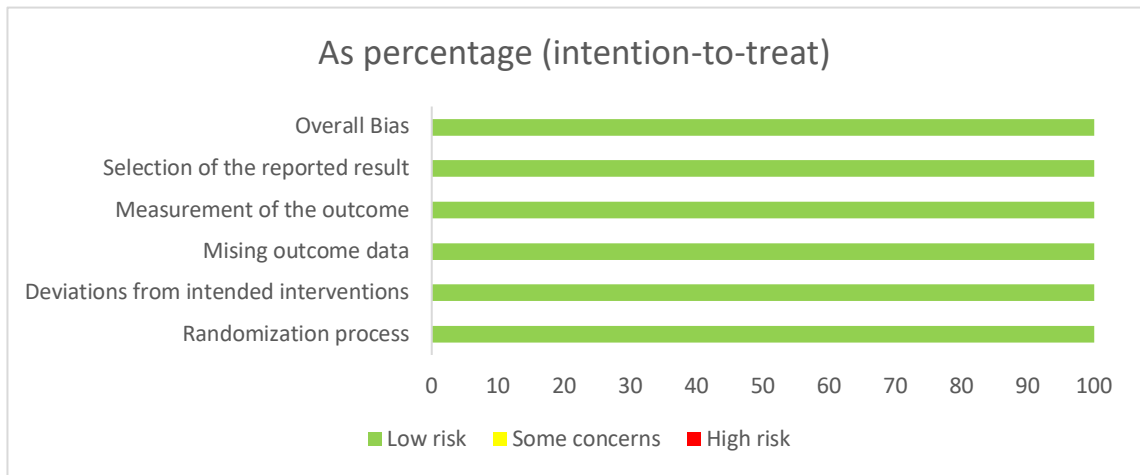


Figura 6. Valutazione qualitativa studio lombi

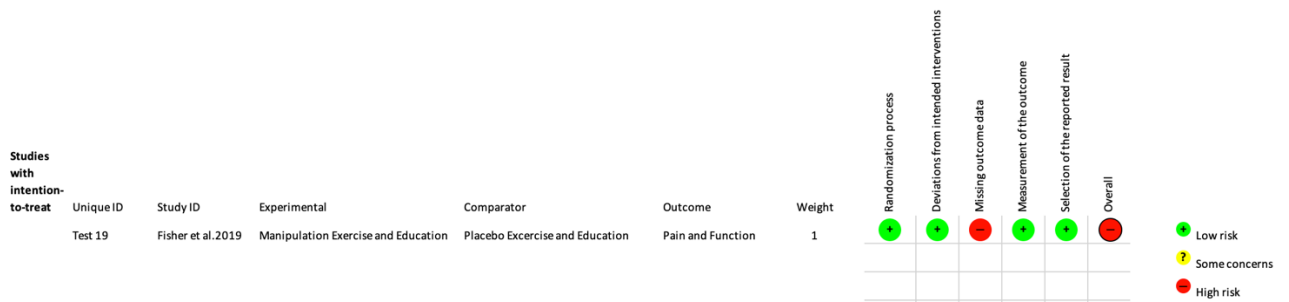
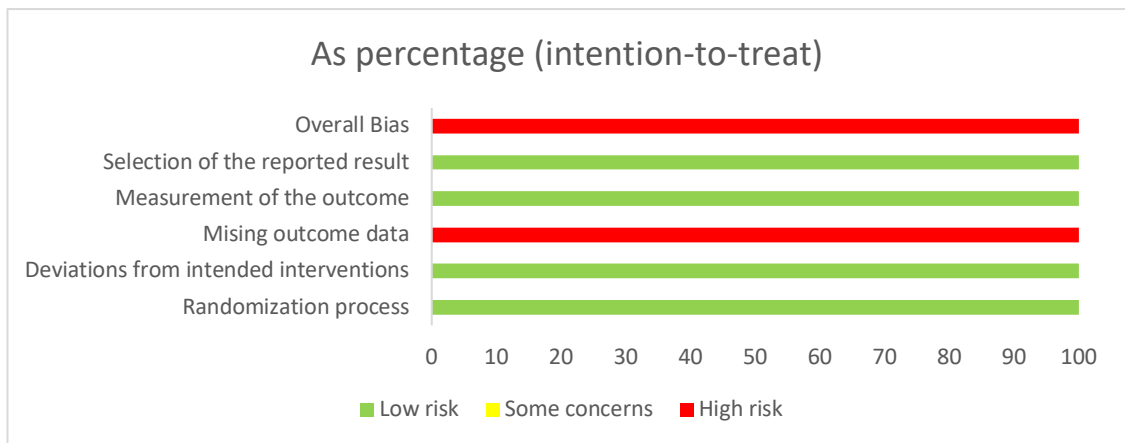


Figura 6a. Valutazione qualitativa in percentuale studio lombi



3.4 Risultati dei singoli studi

I gruppi di ciascuno studio non hanno riportato differenze demograficamente significative ($p>0.05$).

Lo studio di Cleland^[6] mostra un risultato statisticamente significativo a favore del gruppo d'intervento per quanto riguarda il cambiamento nella scala VAS post-trattamento, nel confronto tra gruppi ($p<0.01$).

Non è stato possibile indagare gli effetti dell'intervento a lungo termine in quanto non era previsto un follow-up dopo la seduta.

Nello studio di Puntumetakul^[31] entrambi i gruppi di intervento (STM;MTM) hanno dimostrato una diminuzione significativa, in termini di dolore, nelle 24 ore e ad una settimana post-intervento ($p<0.001$) quando confrontati con il gruppo di controllo; paragonati tra loro, invece, non hanno riportato differenze statisticamente accettabili. Possiamo affermare la stessa cosa in riferimento alla funzionalità, misurata mediante NDI-TH.

Non c'è stata alcuna differenza significativa per quanto riguarda il CROM nei due gruppi d'intervento al follow-up di 24 ore e 1 settimana ($p>0.05$) rispetto al valore di riferimento. Il gruppo MTM è migliorato significativamente nella rotazione destra a 24 ore rispetto al gruppo di controllo ($p<0.05$), mentre l'STM ha migliorato significativamente la flessione e la flessione laterale sinistra a una settimana di follow-up rispetto al gruppo di controllo ($p<0.05$).

Dato che alcuni dei pazienti nei due gruppi d'intervento hanno riportato effetti collaterali dopo la seduta, lo studio è stato valutato come rischio bias "sconosciuto", in quanto gli effetti collaterali potrebbero far scoprire al paziente il gruppo di appartenenza; pertanto l'attendibilità di questi dati potrebbe essere dubbia.

Sillevis^[32] utilizza il test *Mann-Whitney U* per confrontare il punteggio di variazione VAS per entrambi i gruppi. Il confronto all'interno dei gruppi ha dimostrato una riduzione del dolore per entrambi. Tuttavia, non vi è stata alcuna differenza statistica significativa nel punteggio di variazione VAS tra i due gruppi dopo l'intervento ($p>0.961$). Il test di Friedman è stato utilizzato per valutare la variazione del diametro della pupilla dalla misura pre-intervento alla misura post-intervento, dimostrando l'assenza di un cambiamento significativo di questo ($p=1.0$).

L'analisi statistica dello studio di Pires^[33] non ha rivelato cambiamenti clinici significativi in termini di dolore (VAS) e funzione (NDI) ($p>0.05$), nessuna variazione all'interno dei

gruppi e tra i gruppi si è verificata nella misurazione elettromiografica del muscolo sternocleido-occipito-mastoideo in fase di riposo, contrazione isometrica o durante l'elevazione del cingolo scapolare ($p>0.05$).

Suvarnato^[34] ha utilizzato il *paired t-test* per confrontare le medie dei gruppi, andando riscontrare una variazione significativa, nel post-trattamento e a 24 ore dal trattamento, in tutti i movimenti attivi del rachide cervicale nel gruppo che subiva la manipolazione ($p<0.01$); stessa cosa vale per il gruppo trattato con mobilizzazione del rachide toracico ($p<0.05$) ma non per il gruppo placebo ($p>0.05$).

Per quest'ultimo si è trovato un cambiamento significativo ($p<0.01$) in termini di dolore (VAS) nelle successive 24 ore la seduta, in modo simile ($p<0.05$) anche gli altri due gruppi hanno riportato un miglioramento in questa categoria.

Il confronto tra gruppi ricevuti manipolazione e placebo sottolinea un marcato miglioramento, in termini di ROM, a favore del primo ($p<0.05$) nel post-intervento e successive 24 ore, per quanto riguarda il confronto tra mobilizzazione e placebo invece non sono state trovate differenze, solo il movimento di flessione e rotazione verso sinistra hanno mostrato un cambiamento statisticamente significativo ($p<0.05$) a favore del gruppo di mobilizzazione.

Infine, le uniche differenze significative riscontrate tra il gruppo di manipolazione e mobilizzazione risiedono nei movimenti di estensione e rotazione verso sinistra del rachide cervicale nel post-intervento ($p<0.05$).

Questi dati, tuttavia, sono di bassa qualità, in quanto estratti da più tabelle riportanti lo stesso outcome ma con valori differenti gli uni dagli altri.

Lo studio di Sparks^[35] esamina se l'attivazione di determinate aree cerebrali, in risposta ad uno stimolo nocicettivo (evocato mediante i filamenti di *von Frey* su indice ed alluce), varia con la manipolazione spinale rispetto alla manipolazione placebo, ciò è stato misurato tramite risonanza magnetica funzionale dipendente dal livello di ossigenazione del sangue, su pazienti con cervicaglia.

L'analisi statistica ha dimostrato che non ci sono state differenze significative tra i gruppi nelle valutazioni dell'intensità dello stimolo nocicettivo valutato con NPRS per la mano ($p=0.65$) o per il piede ($p=0.64$). I partecipanti del gruppo di manipolazione hanno riportato una non significativa riduzione del dolore cervicale a seguito dell'intervento ($p=0.07$), mentre i partecipanti del gruppo placebo hanno notato un aumento dei sintomi.

Peña-Salinas^[22] valuta la variazione della soglia dolorifica in risposta ad uno stimolo pressorio (PPT) (algometria), non trovando però differenze statisticamente significative nel confronto all'interno dei singoli gruppi ($p > 0.05$) e tra i gruppi ($p > 0.05$).

Lo studio di Young^[36] ci indica, tramite il t-test, che la riduzione di dolore cervicale riportato post-manipolazione e follow-up nel gruppo di intervento, rispetto al gruppo placebo, è significativa ($p < 0.01$), mentre la riduzione di dolore all'arto superiore tra i due gruppi non lo è.

Per quanto riguarda la funzione, una percentuale significativamente maggiore di partecipanti randomizzati al gruppo di manipolazione ha riportato un miglioramento moderato, con un punteggio GROC ≥ 4 per i sintomi del collo e degli arti superiori rispetto al gruppo di manipolazione placebo in entrambi i tempi di follow-up.

Risultati statisticamente significativi sono stati trovati per la resistenza dei flessori profondi del collo ($p < 0.01$), NDI ($p < 0.01$) e CROM attivo in flessione ($p < 0.01$), estensione ($p < 0.01$), lato sintomatico ($p < 0.01$) e asintomatico ($p < 0.01$) e flessione laterale del lato sintomatico ($p < 0.01$). Immediatamente dopo il trattamento, il gruppo di manipolazione aveva una maggiore flessione cervicale attiva ($p < 0.01$), estensione ($p < 0.01$) e rotazione verso il lato sintomatico ($p < 0.01$) e asintomatico ($p = 0.02$), rispetto al gruppo di manipolazione placebo, mantenendo i risultati anche nelle successive 48-72 ore. Il punteggio NDI era inferiore nel gruppo di manipolazione a 48-72 ore dopo l'intervento rispetto al gruppo placebo ($p < 0.01$).

La veridicità dei dati è dubbia, in quanto il terapeuta che eseguiva l'intervento era lo stesso che raccoglieva i dati, ciò ha portato a giudicare lo studio a rischio bias "poco chiaro".

Nello studio di Haik 2014^[5] è stato fatto il confronto tra gruppi in pazienti che soffrivano di sindrome da conflitto sub-acromiale, dall'analisi statistica non è scaturito nessun cambiamento significativo, in termini di dolore (NPRS) tra pre/post-intervento ($p = 0.11$), tuttavia, misurazioni susseguitesesi nel tempo hanno riportato una variazione notevole ($p = 0.004$) in entrambi (*main effect of time*). Considerando la cinematica scapolare invece non sono state trovate differenze tra i due gruppi ($p > 0.05$).

Kardouni propone due studi^[38;43] in cui i pazienti del primo studio sono compresi nel secondo, il primo valutava la variazione della soglia di dolore alla pressione (PPT) per i muscoli deltoide e trapezio inferiore del lato affetto, non riscontrando però delle variazioni significative ($p > 0.05$); il secondo esaminava le variazioni della cinematica scapolare, estensione ed escursione toracica, non riscontrando però cambiamenti significativi tra i gruppi ($p > 0.05$). Entrambi gli studi hanno valutato il dolore mediante la

scala NPRS e la funzionalità grazie ai questionari *global rating of change scale* (GROC) e *Pennsylvania shoulder score* (Penn), non riscontrando, neanche in questi casi, dei cambiamenti significativi ($p>0.05$).

Lo studio di Riley^[39] confronta il dolore (NPRS) presente a cinque livelli distinti: (1) media del dolore entro le 48 ore, (2) dolore al momento della misurazione, (3) dolore più forte durante il movimento attivo di spalla, (4) dolore durante il test di Neer, (5) dolore durante il test Hawkins-Kennedy. Mentre per la disabilità utilizza la *Shoulder pain and disability index* (SPADI).

Questo studio è stato valutato con un rischio di bias “alto” poiché è stato eseguito il confronto tra i dati pre/post-intervento, non considerando il gruppo di controllo.

Nel post-manipolazione il valore NPRS che ha riportato un miglioramento significativo è stato quello valutato durante il movimento attivo di spalla ($p<0.001$), nel test di Neer ($p<0.001$) e nell’Hawkins-Kennedy ($p<0.001$); inoltre anche la SPADI ha riportato una variazione significativa, mantenuta al follow-up ($p<0.001$).

Nel follow-up gli unici valori significativi riportati alla misurazione del dolore sono stati quelli riportati in media entro le 48 ore ($p<0.001$) e il dolore al momento della misurazione ($p=0.002$).

I dati riportati nello studio di Bizzarri et al.^[13] dimostrano che nel confronto tra i gruppi di Riley^[39] non sono scaturite variazioni significative nel post-intervento e follow-up ($p>0.05$).

Michener^[40] valuta il ROM attivo di spalla in flessione e rotazione interna, in un confronto tra gruppi, quello che ha subito la manipolazione ha riportato cambiamento significativo per quanto riguarda il parametro della rotazione interna ($p<0.001$). Per la flessione invece non è stato riportato nessun cambiamento ($p=0.2$).

Nello studio di Haik 2016^[47] gli outcome sono stati misurati prima del primo intervento, 3-4 giorni dopo il primo intervento e prima del secondo, 3-4 giorni dopo il secondo intervento e al follow-up (a una settimana dalla prima misurazione). Per quanto riguarda il dolore, non è stata trovata nessuna differenza significativa nel confronto tra gruppi ($p>0.05$), invece nel confronto all’interno di questi è stato riscontrato un miglioramento significativo nel gruppo di manipolazione ($p<0.05$) in entrambe le misurazioni successive l’intervento, ma non al follow-up.

Per le scale funzionali (DASH; WORC) non è stato visto nessun cambiamento significativo né all’interno dei gruppi né tra di essi ($p>0.05$).

La cinematica scapolare ha mostrato variazioni statisticamente significative a favore del gruppo di manipolazione per il movimento di intra-rotazione dopo il primo intervento ($p < 0,05$), mentre l'upward rotation ha mantenuto il cambiamento anche alle successive misurazioni ($p < 0,05$); anche il gruppo di controllo ha subito un miglioramento significativo dopo il secondo intervento, nel movimento di upward rotation ($p < 0,05$) e nel titl della scapola al follow-up ($p < 0,05$).

L'attività muscolare ha riportato cambiamenti significativi a favore del gruppo placebo ($p < 0,05$) durante la misurazione elettromiografica dei muscoli trapezio superiore ed inferiore, sia dopo il primo intervento che dopo il secondo. Il gruppo di manipolazione ha riportato cambiamenti significativi alla misurazione dell'attività del muscolo trapezio inferiore dopo il primo ed il secondo intervento e follow-up ($p < 0,05$) e del trapezio mediale solo al follow-up ($p < 0,05$).

Questi dati, tuttavia, vanno letti considerando che lo studio presenta un rischio di bias "alto".

Lo studio di Da Silva^[41] valuta il ROM di spalla in flessione ed abduzione sia nel lato malato che in quello sano, trovando cambiamenti statisticamente significativi, per entrambi i movimenti, nei due gruppi (manipolazione e placebo) per il lato malato ($p < 0,05$).

Nel lato sano invece, l'unica variazione significativa è stata riscontrata nel gruppo di manipolazione per il movimento di abduzione ($p < 0,05$).

Lo studio di Grimes^[42] valuta la funzionalità della spalla mediante la Pennsylvania shoulder score (Penn) e la cinematica scapolare, inoltre valuta la lunghezza del muscolo piccolo pettorale e l'attività dei muscoli peri-scapolari (trapezio inferiore, mediale e dentato anteriore), in nessuna di queste ha riscontrato variazioni statisticamente significative in un confronto all'interno e tra gruppi ($p > 0,05$).

Packer presenta due articoli^[7-44], il primo valuta la variazione nella soglia di attivazione dolorifica dell'articolazione temporo-mandibolare, mediante algometria (PPT), il secondo con la scala VAS, in entrambi non è stato riportato nessun cambiamento statisticamente significativo in un confronto intra/inter-gruppo ($p > 0,05$). Per quanto riguarda la funzione, è stato valutato il *Vertical Mouth Opening* (VMO) e l'attività dei muscoli masticatori tramite elettromiografia (EMG), nel primo caso non è stata trovata nessuna variazione significativa inter/intra-gruppo nel post intervento e follow-up ($p > 0,05$), nel secondo caso invece gli unici cambiamenti statisticamente validi, nel confronto all'interno del gruppo d'intervento, sono stati riscontrati nel muscolo massetere

di sinistra nel post-intervento ($p=0.001$) e follow-up ($p=0.005$), e nel sopraioideo al follow-up ($p=0.014$); neanche in questo caso un confronto tra gruppi ha dimostrato un cambiamento statisticamente significativo ($p>0.05$).

Infine nello studio di Fisher^[4] vengono confrontati gli effetti di tre sedute di manipolazione ed esercizio terapeutico con il rispettivo placebo, gli outcome di interesse erano dolore (NPRS) e funzione, valutata su campi diversi (lavoro e attività fisica), in entrambi non è stata riscontrata nessuna variazione statisticamente significativa tra gruppi nel post-intervento ($p>0.05$).

3.5 Sintesi dei risultati

Dal confronto tra i risultati riportati negli studi sopra analizzati è emerso che una o più sedute di manipolazioni toraciche non portano la sintomatologia del paziente verso un miglioramento significativo, se confrontate con il rispettivo trattamento placebo.

Gli unici studi in cui il confronto tra gruppi dimostra una variazione significativa, in termini di dolore, tra manipolazione e placebo, a favore del primo, sono quelli di Cleland^[6], Puntumetakul^[31], Suvarnato^[34] e Young^[36]; tuttavia solo nei primi due il rischio di bias è stato valutato come “basso”, negli altri due erano rispettivamente “alto” e “non chiaro”, ciò ci porta ad avere dei dubbi sulla reale efficacia dell'intervento.

Per quanto riguarda la variazione della soglia di dolore da pressione (PPT), nessuno studio riporta un cambiamento significativo nel confronto tra gruppi.

Lo stesso discorso può essere fatto per quanto riguarda l'ambito funzione/disabilità, le scale con cui si è misurato questo valore non hanno dimostrato variazioni significative tra gruppi e all'interno di essi.

Michener^[40] sottolinea il miglioramento nel movimento di intra-rotazione di omero post manipolazione. Lo studio di Haik^[47], così come quello di Da Silva^[41], mostra una variazione significativa del ROM di spalla a favore di entrambi i gruppi.

CAPITOLO 4

Discussione

4.1 Prove di efficacia

Lo scopo di questa revisione sistematica è quello di confrontare l'efficacia delle manipolazioni toraciche HVLA con il rispettivo trattamento placebo e verificarne gli effetti su dolore e funzione a livello dei distretti periferici. Non sono state trovate differenze significative tra gruppi in termini di dolore e funzionalità, sebbene tre articoli^[31;34;36] riportavano variazioni modeste per entrambi gli outcome, due di essi erano a rischio bias “alto” o “incerto”, ciò fa sorgere dei dubbi sulla veridicità nella variazione di tali.

La mancanza di un cambiamento clinico significativo nei risultati funzionali tra i gruppi potrebbe essere correlata alla configurazione degli studi, comprendente un follow-up a breve termine, e il contesto di una singola sessione^[51], anche se in due articoli^[4;47] viene sottolineata la presenza di più sessioni, ma ugualmente un'assenza di variazioni significative nello stesso ambito.

Inoltre, l'efficacia della terapia manuale sul dolore e sul ROM sembra essere prevalentemente correlata ad un follow-up a breve termine^[11;52;53], come ci dimostra lo studio di Cleland^[6] in cui abbiamo una diminuzione di dolore significativa, valutata nel breve termine, per il gruppo che subisce la manipolazione. Anche lo studio di Puntumetakul^[31] riporta un miglioramento del ROM cervicale post-intervento, che però scompare al follow-up di una settimana nella maggior parte dei movimenti analizzati.

Pertanto, è improbabile che un follow-up a lungo termine, basato su una singola sessione di manipolazione, possa rivelare effetti ipoalgescici e funzionali significativi.

Anche la cinematica scapolare, nella maggior parte degli studi che la valutano^[5;38;42;43], non ha subito cambiamenti significativi tra gruppi, solo lo studio di Haik del 2016^[47] riporta variazioni a favore della manipolazione, al follow-up, nella fase di abbassamento della spalla per l'upward rotation e nella fase di elevazione della spalla per il tilt scapolare, tuttavia la correttezza di questi dati è dubbia in quanto, lo studio, introduce nell'analisi degli outcome anche pazienti persi durante il follow-up.

Si ritiene che le aspettative del paziente, o del fisioterapista, modulino gli effetti del placebo^[19]; tuttavia, Riley^[39] non è riuscito a dimostrare che un messaggio positivo

trasmesso dal clinico riesca ad alterare la percezione del dolore e/o la disabilità nei pazienti.

Forse questo dovuto al fatto che, come suggeritoci da Yarnitsky^[57], esistono due tipologie di pazienti che differiscono per quanto riguarda la risposta ad uno stimolo dolorifico, e che quindi dovremmo concentrarci più sull'individuazione fenotipica del paziente piuttosto che sulla metodica manuale da utilizzare, adottando quello che, in pratica clinica, è un approccio secondo il modello bio-psico-sociale.

I risultati di questa revisione sistematica danno un'ulteriore conferma agli esiti scaturiti dallo studio di Bizzarri et al.^[13], ovvero che i trattamenti di terapia manuale toracica non sono riusciti a mostrare un miglioramento significativo del dolore rispetto ai trattamenti con placebo toracico.

Ciò non supporta la teoria della specificità delle tecniche di manipolazione toracica volte a ottenere miglioramenti significativi, nel modello di interdipendenza regionale, per il trattamento di disfunzioni periferiche^[8-11], e non supporta neanche l'ipotesi avanzata precedentemente, ovvero che l'interdipendenza regionale possa essere spiegata tramite una trasmissione di forze^[37], in quanto, nelle manipolazioni placebo, nessuna forza veniva applicata ai rispettivi segmenti vertebrali.

Tuttavia, diversi autori supportano l'utilizzo di mobilizzazioni cervicali in pazienti con disfunzioni di spalla^[54-55], ciò potrebbe essere dovuto all'innervazione da parte del ramo C5 del plesso brachiale verso le suddette strutture; mentre da una recente revisione sistematica^[56] si è visto come per disturbi quali cervicalgia, non vi siano differenze nell'outcome finale tra mobilizzazioni e manipolazioni cervicali.

4.2 Limiti della revisione

Una delle limitazioni di questa revisione sistematica è che i risultati degli studi inclusi fanno riferimento a cambiamenti che arrivano massimo ad una settimana dall'intervento. Pertanto, non è possibile trarre conclusioni sulla loro efficacia al follow-up a medio o lungo termine. Inoltre, quasi tutti gli RCT inclusi in questa revisione hanno valutato l'effetto di una singola sessione di trattamento HVLA. Un programma a più sessioni che includa il trattamento multimodale sarebbe probabilmente più rappresentativo in pratica clinica. Tuttavia, includere più modalità di trattamento potrebbe aumentare la difficoltà dell'esperimento e il rischio di bias.

Essendo una tesi di laurea un altro limite è stato quello di aver eseguito la sintesi dei risultati in modo narrativo, non potendo riportare una sintesi quantitativa di tutti i risultati con, ad esempio, una metanalisi.

4.3 Conclusioni

Questa revisione sistematica non è riuscita a dimostrare che una o più sessioni di manipolazioni toraciche siano più efficaci di una o più sessioni del rispettivo trattamento placebo, in pazienti con differenti disfunzioni muscolo-scheletriche, nel migliorare dolore e funzione.

Si consigliano ulteriori ricerche in questo ambito, preferendo la selezione di studi che riportano molteplici sessioni anziché una.

Bibliografia

1. Vos, T., Barber, R. M., Bell, B., Bertozzi-Villa, A., Biryukov, S., Bolliger, I., Dicker, D. (2015). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet*, 386(9995), 743–800. doi:10.1016/s0140-6736(15)60692-4
2. D. Piscitelli, M.P. Furmanek, R. Meroni, W. De Caro, L. Pellicciari. Direct access in physical therapy: a systematic review doi: 10.7417/CT.2018.2087
3. Rushton A, Rivett D, Carlesso L, Flynn T, Hing W, Kerry R. International Framework for Examination of the Cervical Region for potential of Cervical Arterial Dysfunction prior to Orthopaedic Manual Therapy Intervention. <https://doi.org/10.1016/j.math.2013.11.005>
4. Laura R. Fisher, Brent A. Alvar, Sara F. Maher, Joshua A. Cleland. Short-term Effects of Thoracic Spine Thrust Manipulation, Exercise, and Education in Individuals With Low Back Pain: A Randomized Controlled Trial. <https://www.jospt.org/doi/10.2519/jospt.2020.8928>
5. Melina N Haik, Francisco Alburquerque-Sendín, Caroline Z Silva, Aristides L Siqueira-Junior, Ivana L Ribeiro, Paula R Camargo. Scapular kinematics pre- and post- thoracic thrust manipulation in individuals with and without shoulder impingement syndrome. A randomized controlled study. <https://doi.org/10.2519/jospt.2014.4760>
6. Joshua A Cleland, John D Childs, Meghann McRae, Jessica A Palmer, Thomas Stowell. Immediate effects of thoracic manipulation in patients with neck pain: a randomized clinical trial. <https://doi.org/10.1016/j.math.2004.08.005>
7. Packer AC, Pires PF, Dibai-Filho AV, Rodrigues-Bigaton D: Effects of upper thoracic manipulation on pressure pain sensitivity in women with temporomandibular disorder: a randomized, double-blind, clinical trial. *Am J Phys Med Rehabil* 2014;93:160Y168.
8. Wainner RS, Whitman JM, Cleland JA, Flynn TW. Regional Interdependence: A Musculoskeletal Examination Model Whose Time Has Come. doi:10.2519/jospt.2007.0110.

9. Bialosky JE, Bishop MD, George SZ. Regional interdependence: a musculoskeletal examination model whose time has come. *J Orthop Sports Phys Ther.* 2008;38(3):159- 160; author reply 160. doi:10.2519/jospt.2008.38.3.159.
10. Sueki DG, Cleland JA, Wainner RS. A regional interdependence model of musculoskeletal dysfunction: research, mechanisms, and clinical implications. *J Man Manip Ther.* 2013;21(2):90-102. doi:10.1179/2042618612Y.0000000027
11. Bialosky JE, Bishop MD, Price DD, Robinson ME, George SZ. The mechanisms of manual therapy in the treatment of musculoskeletal pain: a comprehensive model. *Man Ther.* 2009;14(5):531-538. doi:10.1016/j.math.2008.09.001.
12. Savva C, Giakas G, Efstathiou M. The role of the descending inhibitory pain mechanism in musculoskeletal pain following high-velocity, low amplitude thrust manipulation: a review of the literature. *J Back Musculoskelet Rehabil.* 2014;27(4):377-382. doi:10.3233/BMR-140472.
13. Paolo Bizzarri, Luca Buzzatti, Erik Cattrysse, Aldo Scafoglieri. Thoracic manual therapy is not more effective than placebo thoracic manual therapy in patients with shoulder dysfunctions: A systematic review with meta-analysis. 10.1016/j.msksp.2017.10.006.
14. Bialosky JE, Beneciuk JM, Bishop MD, Coronado RA, Penza CW, Simon CB, et al. Unraveling the mechanisms of manual therapy: Modeling an approach. *The Journal of Orthopaedic and Sports Physical Therapy.* 2018;48(1):8-18
15. Joel E Bialosky, Mark D Bishop, Michael E Robinson, Josh A Barabas and Steven Z George. The influence of expectation on spinal manipulation induced hypoalgesia: An experimental study in normal subjects. doi:10.1186/1471-2474-9-19
16. Mark D. Bishop, Jason M. Beneciuk, Steven Z. George. Immediate reduction in temporal sensory summation after thoracic spinal manipulation. *The Spine Journal* 11 (2011) 440–446 doi:10.1016/j.spinee.2011.03.001
17. Joel E Bialosky, Mark D Bishop, Steven Z George, Michael E Robinson Placebo response to manual therapy: something out of nothing? DOI: 10.1179/2042618610Y.0000000001
18. Carlino E, Benedetti F. Different contexts, different pains, different experiences. *Neuroscience.* 2016;338:19-26. doi:10.1016/j.neuroscience.2016.01.053.

19. Testa M, Rossetini G. Enhance placebo, avoid nocebo: How contextual factors affect physiotherapy outcomes. *Man Ther.* 2016;24:65-74. doi:10.1016/j.math.2016.04.006.
20. Bialosky JE, Bishop MD, Penza CW. Placebo Mechanisms of Manual Therapy: A Sheep in Wolf's Clothing? *J Orthop Sports Phys Ther.* 2017;47(5):301-304. doi:10.2519/jospt.2017.0604
21. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *BMJ.* 2009; 339: b2535.
22. Marta Peña-Salinas, Jesús Oliva-Pascual-Vaca, Alberto Marcos Heredia-Rizo, Cleofás Rodríguez-Blanco, François Ricard and Ángel Oliva-Pascual-Vaca. No immediate changes on neural and muscular mechanosensitivity after first rib manipulation in subjects with cervical whiplash: A randomized controlled trial. *Journal of Back and Musculoskeletal Rehabilitation* -1 (2017) 1–8 1 DOI 10.3233/BMR-160645.
23. Jonathan A.C. Sterne, Jelena Savović, Matthew J. Page, Julian P. T. Higgins. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomized trials. doi:10.1136/bmj.l4898.
24. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ* 2009; 339: b2700.
25. Degenhardt BF, Darmani NA, Johnson JC, Towns LC, Rhodes DC, Trinh C, et al. Role of osteopathic manipulative treatment in altering pain biomarkers: a pilot study. *J Am Osteopath Assoc* 2007;107:387–400.
26. McPartland JM, Giuffrida A, King J, Skinner E, Scotter J, Musty RE. Cannabimimetic effects of osteopathic manipulative treatment. *J Am Osteopath Assoc* 2005;105:283–91.
27. Gustavo Plaza-Manzano, Francisco Molina, Rafael Lomas-Vega, Antonio Martinez-Amat, Alexander Achalandabaso, Fidel Hita-Contreras. Changes in Biochemical Markers of Pain Perception and Stress Response After Spinal Manipulation. <https://doi.org/10.2519/jospt.2014.4996>
28. Malisza KL, Gregorash L, Turner A, Foniok T, Stroman PW, Allman AA, et al. Functional MRI involving painful stimulation of the ankle and the effect of physiotherapy joint mobilization. *Magn Reson Imaging* 2003a;21:489–96.

29. Malisza KL, Stroman PW, Turner A, Gregorash L, Foniok T, Wright A. Functional MRI of the rat lumbar spinal cord involving painful stimulation and the effect of peripheral joint mobilization. *J Magn Reson Imaging* 2003b;18:152–9.
30. Susan Armijo-Olivo, Bruno R. da Costa, Greta G. Cummings, Christine Ha, Jorge Fuentes, Humam Saltaji, Matthias Egger. PEDro or Cochrane to Assess the Quality of Clinical Trials? A Meta-Epidemiological Study. *PLOS ONE* | DOI:10.1371/journal.pone.0132634
31. Rungthip Puntumetakul, Thavatchai Suvarnnato, Phurichaya Werasingrat, Sureeporn Uthairakul, Junichiro Yamauchi, Rose Boucaut. Acute effects of single and multiple level thoracic manipulations on chronic mechanical neck pain: a randomized controlled trial. <http://dx.doi.org/10.2147/NDT.S69579>
32. Rob Sillevs, Joshua Cleland, Madeleine Hellman, Kristina Beekhuizen. Immediate effects of a thoracic spine thrust manipulation on the autonomic nervous system: a randomized clinical trial. DOI 10.1179/106698110X12804993427126.
33. Paulo Fernandes Pires, Amanda Carine Packer, Almir Vieira Dibai-Filho, and Delaine Rodrigues-Bigaton. IMMEDIATE AND SHORT-TERM EFFECTS OF UPPER THORACIC MANIPULATION ON MYOELECTRIC ACTIVITY OF STERNOCLEIDOMASTOID MUSCLES IN YOUNG WOMEN WITH CHRONIC NECK PAIN: A RANDOMIZED BLIND CLINICAL TRIAL. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmpt.2015.06.016>
34. ThavaTchai SuvarnnaTo, rungThip punTumeTakul, DaviD kabert, roSe boucauT, YoDchai boonphakob, preeDa araYawichanon, uraiwan chaTchawan. The Effects of Thoracic Manipulation Versus Mobilization for Chronic Neck Pain: a Randomized Controlled Trial Pilot Study. <https://dx.doi.org/10.1589%2Fjpts.25.865>
35. Cheryl L. Sparks, Wen C. Liu, Joshua A. Cleland, Joseph P. Kelly, Sarah J. Dyer, Kathryn M. Szetela, and James M. Elliott. Functional Magnetic Resonance Imaging of Cerebral Hemodynamic Responses to Pain Following Thoracic Thrust Manipulation in Individuals With Neck Pain: a Randomized Trial. <https://doi.org/10.1016/j.jmpt.2017.07.010>
36. Ian A. Young, Federico Pozzi, James Dunning, Richard Linkonis, Lori A Michener. Immediate And Short Term Effects Of Thoracic Spine Manipulation

- In Patients With Cervical Radiculopathy: A Randomized Controlled Trial. <https://doi.org/10.2519/jospt.2019.8150>
37. Shawn Engell, John J. Triano, Samuel J. Howarth Force transmission between thoracic and cervical segments of the spine during prone-lying high-velocity low-amplitude spinal manipulation: A proof of principle for the concept of regional interdependence. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiomech.2019.07.006>
 38. Kardouni JR, Shaffer SW, Pidcoe PE, Finucane SD, Cheatham SA, Michener LA. Immediate changes in pressure pain sensitivity after thoracic spinal manipulative therapy in patients with subacromial impingement syndrome: A randomized controlled study. *Man Ther.* 2015;20(4):540-546. doi:10.1016/j.math.2014.12.003.
 39. Riley SP, Cote MP, Leger RR, et al. Short-term effects of thoracic spinal manipulations and message conveyed by clinicians to patients with musculoskeletal shoulder symptoms: a randomized clinical trial. *J Man Manip Ther.* 2015;23(1):3-11. doi:10.1179/2042618613Y.0000000066.
 40. Michener LA, Kardouni JR, Sousa CO, Ely JM. Validation of a sham comparator for thoracic spinal manipulation in patients with shoulder pain. *Man Ther.* 2015;20(1):171-175. doi:10.1016/j.math.2014.08.008.
 41. Alyssa Conte da Silva, Gilmar Moraes Santos, Cláudia Miriande Godoy Marques and Jefferson Luiz Brum Marques. Immediate Effects of Spinal Manipulation on Shoulder Motion Range and Pain in Individuals With Shoulder Pain: A Randomized Trial. <https://doi.org/10.1016/j.jcm.2018.10.001>
 42. Jason K. Grimes, Emilio Puentedura, M. Samuel Cheng and Ameer L. Seitz. The Comparative Effects of Upper Thoracic Spine Thrust Manipulation Techniques in Individuals with Subacromial Pain Syndrome – A Randomized Clinical Trial . <https://www.jospt.org/doi/10.2519/jospt.2019.8484>
 43. Joseph R. Kardouni, Peter E. Pidcoe, Scott W. Shaffer, Sheryl D. Finucane, Seth A. Cheatham, Catarina O. Sousa, Lori A. Michener. Thoracic Spine Manipulation in Individuals with Subacromial Impingement Syndrome Does Not Immediately Alter Thoracic Spine Kinematics, Thoracic Excursion, or Scapular Kinematics: A Randomized Controlled Trial. *J Orthop Sports Phys Ther.* 2015;45(7):527-538. doi:10.2519/jospt.2015.5647.
 44. Amanda Carine Packer, Paulo Fernandes Pires, Almir Vieira Dibai-Filho, Delaine Rodrigues-Bigaton. EFFECT OF UPPER THORACIC MANIPULATION ON

MOUTH OPENING AND ELECTROMYOGRAPHIC ACTIVITY OF
MASTICATORY MUSCLES IN WOMEN WITH TEMPOROMANDIBULAR
DISORDER: A RANDOMIZED CLINICAL TRIAL
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jmpt.2015.04.001>

45. Cleland J, Selleck B, Stowell T. Short-term effects of thoracic manipulation on lower trapezius muscle strength. *J Man Manip Ther* 2004;12:82–90.
46. Cleland JA, Glynn P, Whitman JM, Eberhart S, MacDonald C, Childs JD. Short-term effects of thrust versus nonthrust mobilization/manipulation directed at the thoracic spine in patients with neck pain: a randomized clinical trial. *Phys Ther* 2007;87:431-40.
47. Melina N. Haik, Francisco Albuquerque-Sendin, Paula R. Camargo. Short-Term Effects of Thoracic Spine Manipulation on Shoulder Impingement Syndrome: A Randomized Controlled Trial. <http://dx.doi.org/10.1016/j.apmr.2017.02.003>.
48. Gallagher E, Liebman M, Bijur P. Prosepctive validation of clinically important changes in pain severity measured on a visual analoge scale. *Ann Emerg Med* 2001;38:633–8.
49. Bijur P, Silver W, Gallagher E. Reliabilty of the Visual Analog Scale for measurement of acute pain. *Acad Emerg Med* 2001;8:1153–7.
50. Ozgur Karcioglu, Hakan Topacoglu, Ozgur Dikme, Ozlem Dikme. A systematic review of the pain scales in adults: Which to use?
51. Leggin BG, Michener LA, Shaffer MA, Brenneman SK, Iannotti JP, Williams GR. The Penn shoulder score: reliability and validity. *J Orthop Sports Phys Ther.* 2006;36(3):138-151. doi:10.2519/jospt.2006.36.3.138.
52. Coronado RA, Bialosky JE, Cook CE. *The Temporal Effects of a Single Session of High- Velocity, Low-Amplitude Thrust Manipulation on Subjects with Spinal Pain.* Centre for Reviews and Dissemination (UK); 2010. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0029482/>.
53. Cook C. Immediate effects from manual therapy: much ado about nothing? *J Man Manip Ther.* 2011;19(1):3-4. doi:10.1179/106698110X12804993427009.
54. Hauswirth J, Ernst MJ, Preusser ML, Meichtry A, Kool J, Crawford RJ. Immediate effects of cervical unilateral anterior-posterior mobilisation on shoulder pain and impairment in post-operative arthroscopy patients. *J Back Musculoskelet Rehabil.* December 2016. doi:10.3233/BMR-160566.

55. McClatchie L, Laprade J, Martin S, Jaglal SB, Richardson D, Agur A. Mobilizations of the asymptomatic cervical spine can reduce signs of shoulder dysfunction in adults. *Man Ther.* 2009;14(4):369-374. doi:10.1016/j.math.2008.05.006.
56. Ian D. Coulter, Cindy Crawford, Howard Vernon, Eric L. Hurwitz, Raheleh Khorsan, Marika Suttorp Booth, and Patricia M. Herman. Manipulation and Mobilization for Treating Chronic Nonspecific Neck Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis for an Appropriateness Panel. www.painphysicianjournal.com
57. David Yarnitsky, Michal Granot, Yelena Granovsky Pain modulation profile and pain therapy: Between pro- and antinociception <http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2013.11.005>
58. McCarthy C, Bialosky J, Rivett D. Spinal manipulation. Grieve's modern musculoskeletal physiotherapy. 4th edn. Oxford: Elsevier, 2015

Allegato 1. Estrazione dati studi cervicale

Scala di misura	Studio	Gruppo	Pre-intervento Media (DS)	Post-intervento* Media (DS)	48-72h dall'intervento	1 sett. dall'intervento	p-value (tra gruppi)		
Outcome									
Dolore									
VAS [mm]	<i>Cleland et al. 2005^[6]</i>	MT	41.6(17.8)	26.1(17.2)		NR		<0.001	
		Placebo	47.7(18.4)	43.5(19.5)		NR			
VAS [cm]	<i>Puntumetakul et al. 2015^[31]</i>	MT	5.21(1.12)	MTMvsMT	0.40 [p=0.894]	NR	0.45 [p=0.979]		
		Placebo	5.29(1.16)	MTMvsP	1.96 [p=<0.001]	NR	2.53 [p=<0.001]		
		MTM	5.22(1.27)	MTvsP	1.56 [p=<0.001]	NR	2.08 [p=<0.001]		
VAS [mm]	<i>Sillevis et al. 2010^[32]</i>	MT	38	32		NR		0.961	
		Placebo	33	28		NR			
VAS [cm]	<i>Pires et al. 2015^[33]</i>	MT	3.04(2.0)	2.20(2.17)		2.32(2.37)	NR	0.22	
		Placebo	3.23(2.39)	2.57(2.27)		2.24(2.45)	NR		
VAS [mm]	<i>Suvarnato et al. 2013^{[34]**}</i>	MT	45.08(18.87)	37.46(19.57)		35.92(19.77)	NR	NR	
		Placebo	43.69(15.60)	38(18.12)		35.08(14.41)	NR		
		Mob	46.62(16.66)	30.08(16.66)		35.15(18.66)	NR		
NPRS [0-10]	<i>Sparks et al. 2017^[35]</i>	MT	3.00(1.48)	NR				0.07	
		Placebo	3.33(1.83)	NR					
NPRS [0-10]	<i>Young et. al 2019^[36]</i>	MT	6.8(2.0)	5.0(2.4)		4.4(2.5)	NR	<0.01	
		Placebo	7.5(1.9)	7.4(1.7)		7.5(2.0)	NR		
		Arto Superiore Sintomatico							
		MT	7.4(2.2)	5.1(2.4)		5.1(2.0)	NR	§ 0.34	
		Placebo	6.6(2.0)	5.9(2.8)		6.0(2.6)	NR	ç 0.18	

Funzione								
NDI	<i>Cleland et al. 2005^[6]</i>	MT	28.4(11.9)				0.237	
		Placebo	33.6(14.2)					
NDI-TH	<i>Puntumetakul et al. 2015^[31]</i>	MT	26.38(9.04)	MTMvsMT	2.50 [p=0.880]	NR	3.00 [p=0.665]	
		Placebo	23.50(9.92)	MTMvsP	10.38 [p<<0.001]	NR	12.38 [p<<0.001]	
		MTM	27.63(11.64)	MTvsP	7.88 [p=0.004]	NR	9.38 [p=0.001]	
NDI	<i>Pires et al. 2015^[33]</i>	MT	8.44(3.03)	NR			0.13	
		Placebo	10.25(3.55)	NR				
NPQ	<i>Peña-Salinas et al. 2017</i>	MT	15.63(7.4)				0.08	
		Placebo	18.77(5.5)					
GROC	<i>Young et. al 2019^[36]</i>	MT	11(50.0)	NR	11(50.0)	NR	<0.01	
		Placebo	2(9.5)	NR	1(4.7)	NR		
		Arto Superiore Sintomatico						
		MT	9(40.9)	NR	2(9.5)	NR	0.02	
		Placebo	2(9.5)	NR	0(0.0)	NR	<0.01	
CROM [gradi]								
Flessione	<i>Puntumetakul et al. 2015^[31]</i>	MT	57.41(10.02)	NR			>0.05 (MT vs placebo dopo 1 sett. p=0.038)	
		Placebo	51.60(10.39)	NR				
		MTM	53.37(14.84)	NR				
Estensione		MT	61.41(10.16)	NR			>0.05	
		Placebo	57.25(12.71)	NR				
		MTM	58.04(12.84)	NR				
Flessione laterale dx		MT	37.20(6.95)	NR			>0.05	
		Placebo	38.79(6.40)	NR				
		MTM	38.70(9.08)	NR				

Flessione laterale sn		MT	34.87(5.69)	NR				>0.05 (MT vs placebo dopo 1 sett. p=0.011)
		Placebo	37.12(10.36)	NR				
		MTM	36.25(8.80)	NR				
Rotazione dx		MT	58.66(13.30)	NR				>0.05 (MT vs MTM post-trattamento p=0.013)
		Placebo	60.91(7.37)	NR				
		MTM	59.12(9.77)	NR				
Rotazione sn		MT	54.16(8.84)	NR				>0.05
		Placebo	56.08(11.74)	NR				
		MTM	55.99(10.39)	NR				
Diametro pupille [mm]								
Diametro pupille	<i>Sillevis et al. 2010^[32]</i>	MT	152.49(27.54)	154.21(27.17)	5 min post-intervento	153.71(71)	NR	1.0
		Placebo	142.79(27.40)	138.51(23.58)	5 min post-intervento	138.90(25.42)	NR	
Funzione Neuro-muscolare								
Pressure Pain Threshold [kg/cm²]								
PPT	<i>Peña-Salinas et al. 2017^[22]</i>	N. Sopraorbitale	MT	1.39(04)	1.41(0.4)	NR		0.49
			Placebo	1.33(0.3)	1.30(0.3)	NR		
		N. Infraorbitale	MT	1.79(0.4)	1.86(0.5)	NR		0.25
			Placebo	1.69(0.4)	1.66(0.4)	NR		
		N. Mentoniero	MT	1.57(0.4)	1.74(0.6)	NR		0.08
			Placebo	1.53(0.4)	1.53(0.3)	NR		
		N. Mediano	MT	2.75(0.8)	2.75(0.8)	NR		0.22
			Placebo	2.70(0.7)	2.51(0.7)	NR		
N. Ulnare	MT	3.30(1.0)	3.03(1.0)	NR		0.59		

		Placebo	3.12(1.0)	2.97(0.9)		NR		
		MT	1.83(0.4)	1.94(0.6)		NR		
	M. Trapezio D.	Placebo	1.78(0.5)	1.74(0.5)		NR	0.09	
		MT	1.84(0.4)	1.80(0.5)		NR		
	M. Massetere	Placebo	1.78(0.4)	1.84(0.4)		NR	0.32	
		MT	1.91(0.5)	1.93(0.5)		NR		
	M. Bicipite B.	Placebo	1.95(0.5)	1.93(0.5)		NR	0.75	
		MT	3.10(1.1)	3.09(1.0)		NR		
	M. Tricipite B.	Placebo	2.86(0.8)	2.85(0.9)		NR	0.58	
Elettromiografia (EMG) [μV]								
SCOM dx a riposo	<i>Pires et al. 2015^[33]</i>	MT	3.54(1.43)	3.58(1.39)	3.77(1.63)	NR	>0.05	
		Placebo	3.76(2.81)	3.64(1.50)	3.64(1.50)	NR		
SCOM sn a riposo		MT	3.32(1.01)	3.59(1.79)	3.74(1.12)	NR	>0.05	
		Placebo	3.08(0.80)	3.20(1.08)	3.28(1.27)	NR		
SCOM dx flex cervicale isometrica		MT	83.30(58.54)	75.81(33.05)	69.71(32.50)	NR	>0.05	
		Placebo	67.53(44.44)	56.92(36.38)	76.65(38.79)	NR		
SCOM dx elevazione cingolo scapolare		MT	15.50(9.99)	19.22(12.79)	13.47(6.95)	NR	>0.05	
		Placebo	12.22(4.95)	13.82(4.76)	12.08(5.48)	NR		
SCOM sn elevazione cingolo scapolare		MT	14.23(12.86)	15.96(10.06)	11.61(5.30)	NR	>0.05	
		Placebo	13.15(4.48)	15.24(7.46)	12.46(7.59)	NR		
<p>*entro le 24h; P=placebo; (DS)= deviazione standard; **= dati presi dallo studio di Masaracchio et al.2019; §= post trattamento; ç=48-72h trattamento; MT= manipolazioni toraciche; MC= manip cervicale; VAS= visual analogue scale; NPRS= numeric pain rating scale; NDI=Neck Disability Index; NDI-TH= neck disability index Thay version; NPQ= Northwick Park Neck Pain Questionnaire GROC= global rating of change; PPT= pressure pain threshold; N=nervo; M=muscolo; NR=non riportato.</p> <p>Risultato statisticamente significativo</p>								

Allegato 1. (continua) Estrazione dati studi spalla

Scala di misura	Studio	Gruppo	Pre-intervento Media (DS)	Post-intervento* Media (DS)	48-72h dall'intervento	1 sett. dall'intervento	p-value (tra gruppi)	
Outcome								
Dolore								
NPRS° [0-10]	<i>Haik et al. 2014^[5]</i>	MT	3.3 (2.6)	2.4 (2.7)	NR	NR	0.11	
		Placebo	2.4 (2.4)	2.2 (2.3)	NR	NR		
NPRS*1 [0-10]		MT	3.5 (1.4)	2.6 (1.8)	NR	NR	0.735	
		Placebo	3.6 (1.4)	2.4 (2.0)	NR	NR		
PPT (kg/cm ²) [Funzione Neuro-muscolare]	<i>Kardouni et al. 2015^[38;43]</i>	D	MT	3.7 (1.3)	3.7 (1.5)	NR	NR	0.655
			Placebo	3.7 (1.8)	3.7 (1.5)	NR	NR	
		TI	MT	4.2 (1.3)	4.3 (1.3)	NR	NR	0.580
			Placebo	4.6 (2.3)	4.6 (2.0)	NR	NR	
NPRS°1 [0-10]		MT	3.2 (2.4)	2.6 (2.6)	NR	NR	>0.05	
		Placebo	3.1 (2.1)	2.8 (2.3)	NR	NR		
NPRS°2 [0-10]		MT	4.1 (1.7)	4.1 (1.7)	NR	NR	0.571	
		Placebo	4.3 (1.7)	4.3 (1.6)	NR	NR		
NPRS°3 [0-10]	<i>Riley et al. 2015^[39]</i>	MT	4.1 (2.4)	3.2 (2.5)	NR	NR	0.283	
		Placebo	4.5 (2.4)	3.8 (2.7)	NR	NR		
NPRS°4 [0-10]		MT	4.5 (2.6)	3.6 (2.7)	NR	NR	0.379	
		Placebo	4.9 (2.4)	4.1 (2.6)	NR	NR		
NPRS°5 [0-10]		MT	4.9 (2.5)	4.1 (2.6)	NR	NR	0.724	
		Placebo	4.6 (2.8)	3.9 (2.7)	NR	NR		
NPRS [0-10]	<i>Haik et al. 2016^[47]</i>	MT	3.3 (2.4)	2.5 (2.4) ⁱ	2.4 (2.5)	2.4 (2.1) ⁱ		
		Placebo	2.7 (2.5)	2.4 (2.7) ⁱ	2.4 (2.8)	2.9 (2.7) ⁱ		

VAS [cm]	<i>Da Silva et al. 2018^[41]</i>	MT	4.90 (1.56)	4.30 (1.43)	NR	NR	>0.05
		Placebo	5.27 (1.73)	4.90 (1.74)	NR	NR	
Funzione							
Penn	<i>Kardouni et al. 2015^[38;43]</i>	MT	71.8 (11.1)	NR	80.4 (10.9)	NR	>0.278
		Placebo	70.9 (12.5)	NR	80.2 (11.2)	NR	
GROC		MT	1.4 (2.0)				0.235
		Placebo	1.7 (2.2)				
SPADI	<i>Riley et al. 2015^[39]</i>	MT	44.5 (19.2)	40.9 (20.4)	NR	NR	>0.05
		Placebo	46.5 (19.7)	43.9 (19.9)	NR	NR	
Penn	<i>Grimes et al. 2019^[42]</i>	MT	NR				0.283
		Placebo	NR				
Cinematica della spalla [gradi]							
Flessione	<i>Michener et al. 2015^[40]</i>	MT	172.5 (8.7)	173.6 (7.8)	NR	NR	0.2
		Placebo	168.9 (9.2)	169.3 (9.3)	NR	NR	
Intrarotazione		MT	46.9 (11.7)	53.4 (10.4)	NR	NR	0.001
		Placebo	45.7 (12.4)	47.9 (14.9)	NR	NR	
Flessione	<i>Da Silva et al. 2018^[41]</i>	MT	122.63 (29.43)	126.15 (28.36)	NR	NR	<0.05
		Placebo	113.26 (29.53)	115.77 (29.70)	NR	NR	
Abduzione		MT	111.84 (29.58)	119.86 (29.70)	NR	NR	<0.01
		Placebo	101.99 (36.26)	108.44 (35.81)	NR	NR	
Cinematica scapolare [gradi]							
Upward rotation in Flessione omero	<i>Haik et al. 2014^[5]</i>	MT	NR				>0.05
		Placebo	NR				
	<i>Kardouni et al. 2015^[38;43]</i>	MT	NR				>0.116

		Placebo	NR	
Upward rotation in Estensione omero	<i>Haik et al. 2014^[5]</i>	MT	NR	>0.05
		Placebo	NR	
	<i>Kardouni et al. 2015^[38;43]</i>	MT	NR	>0.063
		Placebo	NR	
Internal rotation in Flessione omero	<i>Haik et al. 2014^[5]</i>	MT	NR	>0.05
		Placebo	NR	
	<i>Kardouni et al. 2015^[38;43]</i>	MT	NR	>0.05
		Placebo	NR	
Internal rotation in Estensione omero	<i>Haik et al. 2014^[5]</i>	MT	NR	>0.05
		Placebo	NR	
	<i>Kardouni et al. 2015^[38;43]</i>	MT	NR	>0.05
		Placebo	NR	
Upward rotation in Estensione omero passiva	<i>Grimes et al. 2019^[42]</i>	MT	NR	0.900
		Placebo	NR	
Upward rotation in Estensione omero attiva		MT	NR	0.094
		Placebo	NR	
Tilt posteriore passivo		MT	NR	0.704
		Placebo	NR	
Tilt posteriore attivo		MT	NR	0.039
		Placebo	NR	
Piano scapolare in flessione omero		MT	NR	0.983
		Placebo	NR	

Cinematica toracica [gradi]							
Escursione toracica	<i>Kardouni et al. 2015^[38;43]</i>	MT	37.2 (11.0)	37.7 (11.8)	NR	NR	0.779
		Placebo	30.7 (9.3)	31.7 (10.2)	NR	NR	
<p>*= entro le 24h; MT= manipolazione toracica; NR=non riportato; °= sintomo in flessione-estensione; °1= sintomo a riposo; °2= sintomo nelle 24h; °3= sintomo in elevazione; °4= sintomo con il test di Neer; °5= sintomo nel test Hawkins- Kennedy; TI= trapezio inferiore; D= deltoide; != misurazione presa 3-4 giorni dopo la prima misurazione e non nel post-intervento; '= una settimana dalla prima misurazione; VAS= visual analogue scale; NPRS= numeric pain rating scale; PPT= pressure pain threshold; Penn= Pennsylvania shoulder score; GROC= global rating of change; SPADI= shoulder pain and disability index; NR= Non Riportato;</p> <p>Risultato statisticamente significativo</p>							
Dati presi dallo studio di Bizzarri et al. 2018 ^[13]							

Allegato 1. (continua) Estrazione dati studi ATM

Scala di misura	Studio	Gruppo	Pre-intervento Media (DS)	Post-intervento* Media (DS)	48-72h dall'intervento	1 sett. dall'intervento	p-value (tra gruppi)
Outcome							
Dolore							
VAS [cm]	<i>Packer et al. 2014^[7:44]</i>	MT	3.2 (2.0-4.3)	2.2 (1.1-3.2)	2.0 (0.9-3.0)	NR	0.077
		Placebo	1.7 (0.6-2.8)	2.4 (1.3-3.4)	1.6 (0.6-2.7)	NR	
Funzione							
VMO [mm]	<i>Packer et al. 2014^[7:44]</i>	MT	37.47 (9.72)	37.81 (11.65)	37.12 (13.06)	NR	NR
		Placebo	38.93 (9.63)	38.18 (9.39)	38.87 (8.65)	NR	
Funzione Neuro-muscolare							
PPT [kg/cm ²]	<i>Packer et al. 2014^[7:44]</i>	ATM sn	MT	NR			0.176
			Placebo	NR			
		ATM dx	MT	NR			0.562
			Placebo	NR			
		Massetere sn	MT	NR			0.178
			Placebo	NR			
		Massetere dx	MT	NR			0.903
			Placebo	NR			
		Temporale anteriore sn	MT	NR			0.535
			Placebo	NR			
		Temporale anteriore dx	MT	NR			0.069
			Placebo	NR			
EMG [μV]	<i>Packer et al. 2014^[7:44]</i>	Riposo					

Massetere dx	MT	2.63(1.26)	2.61(1.14)	2.92(1.11)	NR	NR
	Placebo	3.11(1.12)	3.01(7.66)	4.75(4.72)	NR	
Massetere sn	MT	3.77(2.68)	6.29(1.13)	3.47(7.08)	NR	NR
	Placebo	3.14(7.58)	4.59(3.31)	4.45(3.81)	NR	
Temporale anteriore dx	MT	5.88(3.28)	5.79(3.95)	4.81(1.93)	NR	NR
	Placebo	4.64(1.17)	5.60(1.84)	5.46(2.90)	NR	
Temporale anteriore sn	MT	5.79(3.32)	6.14(4.00)	6.05(3.12)	NR	NR
	Placebo	5.49(2.24)	5.05(1.55)	5.34(2.82)	NR	
Sopraioideo	MT	4.27(1.66)	4.36(3.77)	3.12(1.16)	NR	NR
	Placebo	4.75(3.96)	4.40(2.53)	3.78(0.90)	NR	
Elevazione mandibolare isometrica						
Massetere dx	MT	83.65(60.22)	96.69(100.71)	126.04(79.58)	NR	NR
	Placebo	108.77(56.71)	117.99(70.13)	154.64(127.61)	NR	
Massetere sn	MT	87.71(70.27)	110.14(99.39)	105.41(60.25)	NR	NR
	Placebo	115.47(86.66)	1167.51(86.62)	128.07(70.88)	NR	
Temporale anteriore dx	MT	143.74(101.27)	161.64(120.00)	120.76(50.45)	NR	NR
	Placebo	154.01(89.21)	164.33(86.90)	138.41(79.24)	NR	
Temporale anteriore sn	MT	91.16(56.88)	108.99(57.26)	127.84(73.10)	NR	NR
	Placebo	138.05(103.49)	139.67(91.53)	156.11(103.46)	NR	
Sopraioideo	MT	12.60(6.15)	14.18(6.51)	28.75(51.59)	NR	NR
	Placebo	15.94(11.77)	12.60(7.85)	13.44(9.06)	NR	
Depressione mandibolare isometrica						

Massetere dx	MT	6.55(7.53)	9.06(1.10)	6.15(5.15)	NR	NR
	Placebo	12.45(15.06)	9.67(11.06)	6.00(2.84)	NR	
Massetere sn	MT	7.83(8.55)	20.27(24.30) ^x	9.57(14.15) ^y	NR	NR
	Placebo	7.93(5.25)	9.25(4.81)	10.88(9.74)	NR	
Temporale anteriore dx	MT	5.92(2.88)	5.88(4.30)	5.81(3.82)	NR	NR
	Placebo	7.52(4.04)	5.86(3.89)	5.48(2.25)	NR	
Temporale anteriore sn	MT	6.47(4.47)	9.06(8.62)	6.44(3.09)	NR	NR
	Placebo	7.21(3.49)	9.26(9.17)	7.32(3.75)	NR	
Sopraioideo	MT	66.45(37.46)	83.71(56.09)	87.83(45.20) ^z	NR	NR
	Placebo	64.58(43.01)	64.75(45.05)	88.43(57.20)	NR	

*= entro le 24h; MT= manipolazioni toraciche; ATM= articolazione temporo-mandibolare; x= risultato significativo (p=0.001); y= risultato significativo (p=0.005); z= risultato significativo (p=0.014); VAS= visual analogue scale; PPT= pressure pain threshold; VMO= vertical mouth opening; EMG= electromyography; NR=non riportato;

Allegato 1. (continua) Estrazione dati studio lombi

Scala di misura	Studio	Gruppo	Pre-intervento Media (DS)	Post-intervento* Media (DS)	48-72h dall'intervento	1 sett. dall'intervento	p-value (tra gruppi)
Outcome							
Dolore							
NPRS [0-10]	<i>Fisher et al. 2019</i>	MT	4.88 (1.61)	1.52 (1.07-1.97)	NR	NR	0.890
		Placebo	5.29 (1.65)	1.45 (0.85-2.04)	NR	NR	
Funzione							
MODQ	<i>Fisher et al. 2019⁽⁴⁾</i>	MT	32.81 (13.55)	10.50 (6.49-14.51)	NR	NR	0.159
		Placebo	34.33 (14.78)	7.18 (4.31-10.06)	NR	NR	
FABQ-PA		MT	14.25 (5.75)	2.98 (1.37-4.59)	NR	NR	0.861
		Placebo	15.16 (5.25)	3.16 (1.86-4.46)	NR	NR	
FABQ-W		MT	10.79 (8.39)	0.92 (0.85-2.70)	NR	NR	0.798
		Placebo	11.12 (9.41)	0.59 (-1.30-2.48)	NR	NR	
FABQ-Total		MT	25.04 (11.15)	3.56 (0.92-6.19)	NR	NR	0.967
		Placebo	26.08 (12.11)	3.63 (1.06-6.20)	NR	NR	
GROC		MT	2.44 (1.62-3.27)				0.861
		Placebo	2.43 (1.75-3.1)				
*= entro le 24h; MT= manipolazione toracica; NPRS= numeric pain rating scale; MODQ= Modified Oswestry Disability Questionnaire; FABQ-W= Fear Avoidance Belief Questionnaire - work; FABQ-PA= Fear Avoidance Belief Questionnaire - physical activity; GROC= global rating of change; NR= Non Riportato.							