



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI
DI GENOVA



Università degli Studi di Genova

Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche

Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno-Infantili

Master in Riabilitazione dei Disordini Muscoloscheletrici

A.A. 2015/2016

Campus Universitario di Savona

NSAID e dolore di spalla: revisione narrativa.

Candidato:

Dott. Flavio Dal Maso

Relatore:

Dott. Marco Strobe

SOMMARIO

ABSTRACT.....	3
INTRODUZIONE.....	4
1. Background.....	4
1.1 Shoulder Pain.....	4
<i>1.1.1 Frozen Shoulder.....</i>	<i>4</i>
<i>1.1.2 Subacromial impingement syndrome.....</i>	<i>5</i>
<i>1.1.3 Rotator cuff tendinopathy.....</i>	<i>5</i>
<i>1.1.4 Aspecific Shoulder Pain.....</i>	<i>6</i>
2. FANS.....	7
3. Obiettivi dello studio.....	7
MATERIALI E METODI.....	8
1. Strategie di ricerca.....	8
2. Criteri di eleggibilità.....	9
<i>2.1 Criteri di inclusione.....</i>	<i>9</i>
<i>2.2 Criteri di esclusione.....</i>	<i>9</i>
3. Estrazione dei dati.....	9
RISULTATI.....	10
1. Frozen Shoulder.....	12
2. Rotator cuff tendinopathy.....	14
3. Subacromial impingemnt syndrome.....	16
4. Aspecific shoulder pain.....	17
DISCUSSIONI.....	20
1. Frozen Shoulder.....	20
2. Rotator cuff tendinopathy.....	20
3. Subacromial impingemnt syndrome.....	20
4. Aspecific shoulder pain.....	21
5. Limiti della revision.....	21
CONCLUSIONI.....	22
BIOGRAFIA.....	23

ABSTRACT

Introduzione

Il dolore alla spalla costituisce il terzo problema muscoloscheletrico dopo le patologie alla schiena e cervicali. Diverse patologie sostengono i sintomi dei pazienti.

L'obiettivo di questa ricerca è evidenziare l'efficacia dei FANS nel trattamento dei sintomi specifici relativi ai diversi quadri patologici di spalla e di confrontarne gli effetti terapeutici nei confronti delle altre modalità di trattamento conservativo.

Metodi

E' stata condotta una ricerca in quattro database elettronici (Medline, The Cochrane Library, CINAHL, PEDro), fino ad Aprile 2017. Sono stati scelti i seguenti criteri di inclusione: studi RCT, Systematic Reviews e Meta-Analysis in lingua inglese ed italiana, eseguiti su pazienti adulti con patologie di spalla in cui qualsiasi tipologia di FANS viene utilizzata nel trattamento dei sintomi

Risultati

La ricerca ha prodotto 477 record. 25 studi hanno soddisfatto tutti i criteri di inclusione. Frozen shoulder: FANS associati alla fisioterapia sono efficaci nel migliorare il dolore e la mobilità a breve e medio termine; Rotator cuff tendinopathy: FANS superiori al placebo negli outcome dolore e mobilità in pazienti con sintomi acuti e subacuti; Subacromial impingement syndrome: FANS più fisioterapia efficaci nel ridurre il dolore e migliorare la mobilità; Aspecific shoulder pain: FANS hanno permesso la riduzione del dolore e il recupero della mobilità

Conclusioni

I FANS sono efficaci nel ridurre il dolore e migliorare la mobilità. Gli studi non forniscono precise indicazioni verso un particolare tipo di FANS e non c'è uniformità nella posologia.

INTRODUZIONE

1 Background

1.1 Shoulder Pain

Il dolore alla spalla costituisce un problema diffuso con una prevalenza compresa tra il 6.9% e il 34% nella popolazione generale e può arrivare a colpire fino al 21% degli ultra settantenni. Costituisce il terzo problema muscolo scheletrico, per il quale viene richiesta una consulenza medica, dopo le patologia alla schiena e cervicali.[1] ed in circa il 50% dei pazienti persistono i sintomi dopo 12 mesi [2].

Si tratta di un problema che condiziona pesantemente le capacità di svolgere le ADL e spesso comporta un notevole utilizzo di risorse assistenziali.

Molte condizioni possono provocare il dolore, alla base delle quali è presente uno stato infiammatorio che determina dolore articolare e degenerazione tissutale [3]

1.1.1 Frozen Shoulder

Frozen shoulder, chiamata anche capsulite adesiva, periartrite [4] o painful stiff shoulder [5] è una condizione che colpisce in particolare la capsula gleno-omeroale ed il legamento coraco-omeroale ed è caratterizzata da insorgenza spontanea di dolore, progressiva restrizione del movimento e conseguente disabilità [4].

L'incidenza è di 2,4 ogni 1000 persone [5] ma aumenta fino al 10 -36 per 1000 nei diabetici. Si manifesta con maggior frequenza intorno alla sesta decade di età con un picco intorno ai 56 anni; colpisce maggiormente il sesso femminile e l'arto non dominante [4][6]. Nel 6-17% dei pazienti viene coinvolta anche l'altra spalla, solitamente entro cinque anni dalla risoluzione del primo episodio [4].

Si tratta di una patologia auto-limitante nell'arco di due o tre anni anche se nel 41% dei casi permangono ancora dei sintomi al follow up di 4,4 anni [5].

L'eziologia è ancora poco chiara, non c'è accordo nello stabilire se la patologia sia sostenuta da una condizione infiammatoria, da un processo fibrotico oppure da una condizione di algoneurodistrofia. Gli studi mostrano la presenza di un'infiammazione sinoviale seguita da fibrosi capsulare reattiva[4].

Trattamenti conservativi comprendono terapie farmacologiche, tra cui è molto diffuso l'utilizzo dei FANS per controllare la sinovite e i mediatori dell'infiammazione [6].

1.1.2 Subacromial impingement syndrome

La sindrome da impingement subacromiale è dovuta alla compressione dei tendini della cuffia dei rotatori tra la testa dell'omero e l'acromion o il legamento coracoacromiale ed è la conseguenza di un cambiamento dello spazio subacromiale [7]. Si tratta di uno dei disturbi diagnosticati più frequentemente negli adulti con dolore alla spalla, riporta infatti un'incidenza del 5 per 1000 [8] ed ha un'eziologia multifattoriale [9].

L'Impingement subacromiale è classificato in primario e secondario. Il primario si riferisce alla riduzione dello spazio subacromiale dovuto ad alterazioni delle strutture anatomiche. Il secondario è dovuto ad alterazioni funzionali della cinematica glenomerale e scapolo toracica ed è solitamente associato ad attività overhead ripetute [9].

Il trattamento iniziale dei pazienti è conservativo ed include analgesici e FANS, farmaci steroidei e fisioterapia. Durante la fase acuta è raccomandato l'uso dei FANS per la gestione del dolore [7].

1.1.3 Rotator cuff tendinopathy

La tendinopatia della cuffia dei rotatori è una causa frequente di dolore alla spalla e rappresenta dal 35% al 50% di tutti i disturbi di questa struttura (Boudrealt 2014). con una prevalenza stimata del 14% nella popolazione generale in età lavorativa [11].

Rotator cuff tendinopathy è un termine generico usato per descrivere una patologia tendinea e può comprendere altre diagnosi come l'impingement syndrome, la borsite subacromiale, la lesione parziale del CLB.

Le teorie sulla patogenesi descrivono cause estrinseche, intrinseche, o la combinazione di entrambi. Le cause estrinseche fanno riferimento ad un'irritazione dovuta al contatto della porzione anteroinferiore dell'acromion sul margine superiore della cuffia dei rotatori, spesso associato ad alterazioni della cinematica scapolare e

glenoomerale. Le cause intrinseche sono fattori interni al tendine come alterazioni della vascolarizzazione, della fisiologia o delle proprietà meccaniche di tale struttura [10].

Gli studi suggeriscono che i FANS possono consentire una riduzione dei sintomi nei pazienti anche se rimane poco chiaro se la fisiopatologia sia di tipo infiammatorio e se questi farmaci affrontano in modo adeguato la patologia, soprattutto se cronica. Sebbene le evidenze suggeriscano che non si tratta propriamente di un processo infiammatorio, per la patologia acuta alcuni autori raccomandano ancora la somministrazione di FANS in quanto nelle biopsie è stata osservata la presenza di cellule e mediatori dell'infiammazione [10].

1.1.4 Aspecific Shoulder Pain

Nonostante il frequente utilizzo di etichette diagnostiche per descrivere il dolore alla spalla, manca un'uniformità nei criteri di definizione dei diversi quadri patologici. Questo rende perciò impossibile determinare l'accuratezza diagnostica dei test clinici [12].

Sebbene i test ortopedici siano comunemente utilizzati per individuare le strutture responsabili del dolore come i tendini della cuffia dei rotatori, la borsa subacromiale o il labbro glenoideo oppure per definire una condizione come l'impingement subacromiale, gli studi hanno messo in forte dubbio il valore diagnostico di queste procedure così come è stato visto che le bioimmagini scarsamente correlano con i sintomi del paziente. Per questo è stato suggerito che la valutazione e la gestione del problema dovrebbe essere basata sulla sintomatologia senza il bisogno di individuare una specifica struttura anatomica [13].

Schellingerhout et al, [12], propone di indirizzare le future ricerche verso una popolazione di pazienti con "general" shoulder pain, all'interno della quale individuare poi dei sottogruppi accomunati da caratteristiche omogenee facilmente e validamente riproducibili.

2 FANS

I FANS (tra cui aspirina e paracetamolo) sono tra i medicinali più prescritti al mondo per il trattamento delle malattie infiammatorie degenerative a carico delle articolazioni. Sebbene siano molto efficaci nell'alleviare il dolore e l'infiammazione, il loro utilizzo è spesso associato a molti effetti collaterali come irritazione e sanguinamento del tratto gastro-intestinale, disfunzioni a carico delle piastrine e broncospasmo.

Ad eccezione del paracetamolo e dei nuovi "coxib", i FANS convenzionali condividono profili terapeutici ed effetti collaterali molto simili. La loro azione terapeutica consiste nell'inibire le due isoforme (COX-1 COX-2) dell'enzima ciclo ossigenasi che partecipa alla biosintesi delle prostaglandine pro infiammatorie e che è in grado di modulare la trasmissione del dolore, attenuare l'infiammazione e ridurre la febbre. Anche gli effetti indesiderati sono dovuti al blocco delle ciclo ossigenasi.

L'ipotesi, avanzata nei primi anni '90, che gli effetti collaterali fossero il risultato dell'inibizione dell'isoenzima COX-1, mentre gli effetti terapeutici sarebbero dovuti al blocco dell'isoenzima COX-2, ha portato alla diffusione di molti inibitori selettivi della COX-2, i "coxib". Tutti questi però, ad eccezione del coxib, sono stati ritirati dal mercato a causa del potenziale rischio di eventi avversi a carico del sistema cardiovascolare. Trial clinici recenti hanno messo tutti i FANS sotto sorveglianza per il loro potenziale rischio cardiovascolare, pertanto , nei pazienti con problemi cardiaci andrebbe evitato l'utilizzo indiscriminato di qualunque FANS [14].

3 Obiettivi dello studio

Questa revisione si pone come obiettivo quello di evidenziare l'efficacia dei FANS nel trattamento dei sintomi specifici relativi ai diversi quadri patologici di spalla e di confrontarne gli effetti terapeutici nei confronti delle altre modalità di trattamento conservativo.

MATERIALI E METODI

1. Strategie di ricerca

La presente revisione narrativa della letteratura è stata ottenuta attraverso una ricerca sistematica condotta in quattro database elettronici (Medline, The Cochrane Library, CINAHL, PEDro), fino ad Aprile 2017.

Le stringhe di ricerca sono state costruite utilizzando parole chiave combinate con operatori booleani (AND, OR). Non sono stati posti limiti temporali nella selezione degli articoli, inoltre, per individuare le migliori evidenze scientifiche sono stati inclusi solamente studi RCT, Systematic Reviews e Meta-Analysis. La strategia di ricerca è riportata in tabella 1.

Ulteriori articoli, ritenuti rilevanti, non individuati dalla ricerca sistematica, sono stati ottenuti dalla lettura della bibliografia degli articoli selezionati.

Tabella 1 Strategie di ricerca nei database elettronici

Medline	("Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal"[Mesh] OR "Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal" [Pharmacological Action] OR "4,5-Dihydro-1-(3-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-pyrazol-3-amine"[Mesh] OR nsaid*) AND ("Shoulder"[Mesh] OR "Rotator Cuff Tear Arthropathy"[Mesh] OR "Bursitis"[Mesh] OR "Brachial Plexus Neuritis"[Mesh] OR "Shoulder Injuries"[Mesh] OR "Shoulder Dislocation"[Mesh] OR "Shoulder Fractures"[Mesh] OR "Shoulder Impingement Syndrome"[Mesh] OR "Shoulder Pain"[Mesh] OR "Rotator Cuff Injuries"[Mesh] OR "Bankart Lesions"[Mesh])
Cochrane Library	nsaid* and shoulder
CINAHL	(nsaid or nsaid) and shoulder
PEDro	nsaid* and shoulder

2. Criteri di eleggibilità:

Tutti i titoli e gli abstract ottenuti dalla ricerca sono stati selezionati secondo i criteri di inclusione elencati di seguito. Successivamente, la lettura del full-text ha permesso di escludere gli articoli non rilevanti ai fini della presente revisione.

2.1 Criteri di inclusione:

- Tipo di studio: Sono stati inclusi solo studi RCT, Systematic Reviews e Meta-Analysis in lingua inglese ed italiana, il cui abstract fosse disponibile per la consultazione.
- Tipo di partecipanti : Studi basati su pazienti adulti con patologie di spalla
- Tipo di intervento : Sono stati inclusi studi in cui qualsiasi tipologia di FANS viene utilizzata nel trattamento dei sintomi

2.2 Criteri di esclusione:

- Tipo di studio: Sono stati esclusi studi di carattere economico e quelli che hanno come unico scopo la valutazione degli effetti collaterali dei FANS. Sono stati esclusi inoltre gli articoli il cui full-text non fosse disponibile
- Tipo di partecipanti: Studi basati su pazienti in cui il distretto corporeo coinvolto non fosse la spalla
- Tipo di intervento: Sono stati esclusi gli studi che prevedono l'utilizzo di trattamenti non conservativi o la somministrazione di FANS a scopo anestetico o per il trattamento del dolore post-chirurgico.

3. Estrazione dei dati

Attraverso l'analisi degli studi selezionati, si andrà ad individuare la presenza, nei pazienti arruolati, dei quadri patologici di spalla descritti in precedenza. Sarà inoltre analizzato per ogni singola problematica, l'efficacia del trattamento con FANS.

RISULTATI

La ricerca condotta nelle banche dati, come precedentemente descritto, ha prodotto 477 articoli. Di questi, 11 articoli erano riportati in più database mentre 424 sono stati eliminati perché non conformi ai criteri di eleggibilità. Per 42 articoli, considerati potenzialmente rilevanti ai fini della ricerca, è stato consultato il full-text. Quest'ultima operazione ha permesso la selezione di 18 articoli e l'aggiunta di 7 articoli citati nell'elenco delle fonti bibliografiche. Gli studi inclusi sono elencati in tabella II.

Relativamente ai diversi quadri patologici di spalla, i seguenti articoli hanno soddisfatto i criteri di eleggibilità:

Frozen Shoulder: Sei RCT e due Systematic Reviews

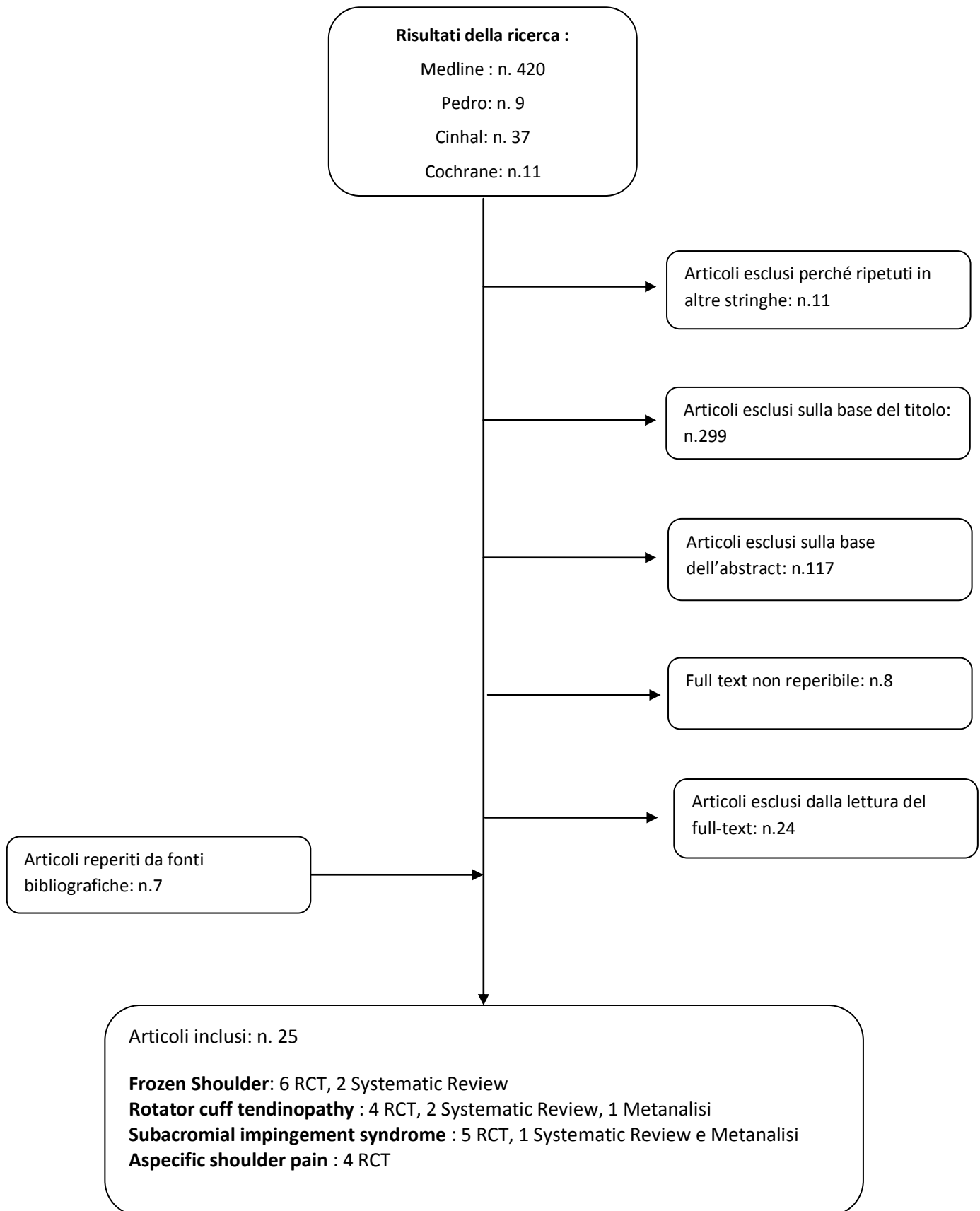
Rotator cuff tendinopathy : Quattro RCT, due Systematic Reviews ed una Metanalisi

Subacromial impingement syndrome : Cinque RCT ed una Systematic Review-Metanalisi

Aspecific shoulder pain : Quattro RCT.

L'intero processo di selezione è illustrato in figura 1.

Figura 1 – Flow chart delle fasi di selezione degli studi



1. Frozen Shoulder

FANS rispetto ai corticosteroidi

Buchbinder et al. [1], ha citato uno studio di Arslan et al.[15], eseguito su 20 pazienti nei quali non si rilevano significative differenze di efficacia, tra il trattamento con fisioterapia associata a FANS (acetaminofene 120 mg al giorno) rispetto al trattamento con corticosteroidi. L'outcome valutato è stato il dolore a 2 e 12 settimane di distanza dal trattamento.

Ranalletta et al.[16], in uno studio eseguito su 69 pazienti con patologia allo stadio di freezing, riduzione del ROM passivo maggiore di 30° su due o più piani di movimento e dolore presente da almeno un mese, ha valutato la differenza tra la somministrazione orale di FANS (diclofenac 75mg due volte al giorno) e un'iniezione intra-articolare di corticosteroide. L'aggiunta di un programma di fisioterapia completa il trattamento. L'assunzione di diclofenac porta a miglioramenti significativi nella riduzione del dolore , miglioramento funzionale e del ROM passivo a 2, 4, 8 e 12 settimane. Miglioramenti più rapidi, negli stessi outcome, sono stati ottenuti con il corticosteroide ma l'efficacia farmacologica al follow up di 12 settimane non mostra differenze significative tra i due gruppi.

Shin et al.[17], in uno studio su 191 pazienti con dolore presente da almeno tre mesi e mobilità ridotta, paragona l'effetto dell'acetaminofene (100 mg/giorno), assunto per sei settimane rispetto all'infiltrazione di corticosteroidi. Tutti i pazienti sono stati inclusi in un programma di fisioterapia. Il trattamento con corticosteroidi permette un miglioramento in tempi brevi negli outcome (dolore, mobilità, soddisfazione del paziente) ma non si rilevano differenze tra i gruppi al follow up a 24 settimane.

Dehghan et al.[18] in uno studio su 57 pazienti con diabete e capsulite adesiva, i cui sintomi erano insorti da meno di sei mesi, non rileva differenze statisticamente significative tra il trattamento con Naprossene e l'infiltrazione di corticosteroide nel ridurre il dolore e migliorare il ROM attivo dopo 24 settimane di trattamento. Entrambi i gruppi, inoltre, hanno partecipato ad un programma domiciliare di esercizi terapeutici.

Confronto tra FANS

Ohta et al.[18] in uno studio eseguito su 70 pazienti mette a confronto un COX-2 inibitore, il Celecoxib, rispetto ad un FANS convenzionale, il Loxoprofen. Lo studio, della durata di 2 settimane, ha visto la somministrazione di 100 mg di Celecoxib due volte al giorno rispetto a 60 mg di Loxoprofen per tre volte al giorno. In entrambi i gruppi sono stati ottenuti miglioramenti statisticamente significativi per quanto riguarda il dolore, il ROM in elevazione, rotazione interna ed esterna. Non è stata raggiunta una superiorità significativa di un trattamento rispetto all'altro, nonostante il gruppo di pazienti trattati con Celecoxib abbia ottenuto una remissione completa del dolore notturno in una maggior percentuale di pazienti.

Thumb et al.[20] in uno studio effettuato su 38 pazienti per tre settimane, ha testato l'efficacia di due FANS diversi con la seguente posologia: Fentiazac 200 mg due volte al giorno e Diclofenac, 50 mg 2 volte al giorno. Tra i due gruppi di pazienti, con sintomi presenti da più di 17 mesi, non sono emerse differenze significative, i risultati ottenuti sono stati la significativa riduzione del dolore e miglioramento della mobilità al termine del periodo di studio.

FANS rispetto a fisioterapia e terapie fisiche

Page et al.[5], in una revisione Cochrane, ha selezionato uno studio condotto da Pajareya et al. su 119 pazienti. La somministrazione, per tre settimane, di FANS orali, rispetto al trattamento multimodale composto da esercizi passivi e attivi, elettroterapia e FANS, risulta in una superiorità, statisticamente significativa, del secondo gruppo nel migliorare la funzionalità a tre settimane. L'autore ha dichiarato che nessuno dei due gruppi ha raggiunto la minimal clinically important difference negli outcome, inoltre, evidenze di scarsa qualità, suggeriscono che la combinazione di terapia manuale, esercizio fisico, elettroterapia e FANS orali non può migliorare la funzione più del solo FANS orale.

2. Rotator cuff tendinopathy

Per quanto riguarda la tendinopatia della cuffia dei rotatori, dalla ricerca sono emerse una revisione sistematica[10] ed una metanalisi [21]. Di seguito sono riportati gli studi primari inclusi nei 2 elaborati:

FANS rispetto al placebo

Mena et al.[22], in uno studio effettuato su 69 pazienti con tendinopatia acuta (<3 settimane), ha valutato l'efficacia del flurbiprofene (3 compresse da 25 mg per 4 volte al giorno) rispetto al placebo ; nell'arco di due settimane, i sintomi sono migliorati nel 30% dei pazienti trattati con il farmaco rispetto al 19% del gruppo di controllo. Gli outcome misurati sono stati il dolore e la mobilità. Data la mancanza di un'analisi statistica dei dati, non è stato possibile valutare se tra i due gruppi ci fossero differenze significative.

In un altro studio, condotto da England et al.[23], non sono emerse differenze statisticamente significative tra gli effetti del Naprossene, compresse da 500 mg somministrate due volte al giorno, rispetto al placebo (laserterapia), negli outcome come mobilità e funzionalità, in un studio eseguito su 30 soggetti.

Van der Sande et al.[8], in una revisione sistematica, riporta evidenze limitate a favore delle iniezioni intraarticolari di Tenoxicam rispetto al placebo nel ridurre il dolore e migliorare la mobilità attiva nel breve termine. Questi risultati provengono da uno studio di Itzkowitch et al.[24], valutato di bassa qualità, effettuato su 77 soggetti, cui sono state effettuate 4 iniezioni durante un periodo di 4 settimane.

FANS rispetto ai corticosteroidi

Arroll et al.[21], ha citato uno studio condotto da White et al., su 40 pazienti con tendinite della cuffia dei rotatori, hanno messo a confronto FANS (Indometacina 25 mg 4x/giorno) e un'infiltrazione subacromiale di corticosteroidi. Non c'è stata differenza statisticamente significativa tra i due gruppi nel ridurre il dolore dopo sei settimane.

Buchbinder et al.[1], in una revisione Cochrane, ha citato uno studio eseguito da Adebajo et al., su 60 pazienti con tendinite della cuffia dei rotatori. Il trattamento, della durata di quattro settimane, ha messo a confronto il Diclofenac (50mg 3x/giorno) con un'iniezione subacromiale di corticosteroide. Non sono emerse differenze

statisticamente significative tra il trattamento con i corticosteroidi rispetto ai FANS negli out come dolore, funzionalità o ROM attivo nel follow-up a 4 settimane.

Confronto tra FANS

Smith et al., in uno studio citato da Boudreault et al.[10], giunge alla conclusione che la somministrazione di piroxicam, sembrerebbe portare ad un beneficio significativamente superiore rispetto all'assunzione di naprossene, nel dolore notturno, eseguito su 40 soggetti con tendinopatia acuta. Entrambi i gruppi, inoltre, hanno ottenuto miglioramenti nel ROM attivo in abduzione.

In uno studio, Friis et al.[25], ha eseguito un confronto tra due diverse formulazioni dello stesso farmaco, l'Ibuprofene. 147 pazienti sono stati trattati per un periodo di tre settimane; i soggetti del primo gruppo hanno assunto 4 compresse al giorno da 600 mg di Ibuprofene nella forma tradizionale mentre quelli del secondo gruppo 2 compresse al giorno da 1200 mg di farmaco a lento rilascio. Alla terapia con i FANS è stata aggiunta, per tutti i pazienti un'infiltrazione a base di corticosteroidi. Sono emerse moderate evidenze a favore delle tradizionali compresse rispetto a quelle a rilascio sostenuto. La superiorità, valutata statisticamente significativa, si è notata nella capacità di ridurre il dolore nel breve termine (3 settimane). A queste conclusioni è giunto Van der Sande et al.[8], in una revisione sistematica.

FANS rispetto a terapie fisiche

England et al.[23] ha eseguito uno studio su 30 soggetti che sono stati trattati per due settimane. Un gruppo è stato sottoposto a laserterapia, l'altro alla somministrazione di Naprossene (550 mg per 2 volte al giorno). Laserterapia si è dimostrata superiore rispetto al farmaco negli out come dolore e ROM attivo ($p < 0.05$)[10].

Lo studio appena descritto è stato citato anche da Van der Sande et al.[8], in una revisione sistematica. Gli autori dichiarano che ci sono evidenze moderate della superiorità della laserterapia rispetto al farmaco nel ridurre il dolore nel breve termine (2 settimane).

3. Subacromial impingement syndrome

FANS rispetto a corticosteroidi

Karthikeyan et al.[26], in uno studio eseguito su 58 pazienti con sintomi presenti da almeno tre mesi, ha valutato gli effetti di una singola iniezione di 20 mg di Tenoxicam rispetto all'infiltrazione con 40 mg di corticosteroidi; in entrambi i casi i pazienti sono stati avviati ad un programma di fisioterapia. Al follow-up di sei settimane si sono rilevati miglioramenti nel dolore e nella disabilità in entrambi i gruppi, con maggior efficacia a favore del corticosteroide. Sun et al., in una metanalisi, ha riportato questo studio tra quelli selezionati, considerandone i risultati ad elevato livello di evidenza.

Min et al.[27], ha effettuato uno studio su 32 pazienti. Dai risultati ottenuti, l'iniezione subacromiale di 60 mg di Ketoralac si dimostra statisticamente superiore all'iniezione di 40 mg di corticosteroidi, in tutti gli outcome, con elevati livelli di evidenza [3]. Al follow up di 4 settimane, la differenza tra i due gruppi ha raggiunto livelli statisticamente significativi nel migliorare la forza in flessione anteriore, il ROM attivo in abduzione la soddisfazione del paziente. Nell'outcome dolore il massimo miglioramento ottenuto dal trattamento con il FANS è stato di 1.83 punti alla scala VAS, dal punto di vista statistico considerato non significativo[3].

Çift, et al.[28], in uno studio preso in considerazione dalla metanalisi eseguita da Sun et al.[3], ha selezionato 40 soggetti i quali sono stati trattati con tre iniezioni da 20 mg ciascuna di Tenoxicam oppure con un'infiltrazione da 40 mg di corticosteroidi. Tutti i pazienti hanno partecipato ad un programma di esercizi terapeutici da eseguire a domicilio. Ad un anno di distanza l'efficacia del FANS si è dimostrata superiore, con differenza statisticamente significativa, al corticosteroide, nel ridurre il dolore e la disabilità e migliorare la mobilità attiva ($p<0.01$). I livelli di evidenza sono moderati[3].

FANS rispetto a fisioterapia

Deveraux et al.[29], in uno studio che ha reclutato 100 pazienti con insorgenza subacuta del dolore (<12 mesi), ha messo a confronto l'efficacia a breve termine, in termini di riduzione del dolore e miglioramento della funzionalità, di un programma di

esercizi terapeutici rispetto alla somministrazione di FANS (Naprossene 500 mg 2 volte al giorno) in aggiunta allo stesso programma riabilitativo. Ad un terzo gruppo di pazienti è stato applicato del kinesiotape. Tutti i gruppi hanno ottenuto miglioramenti dopo 2 settimane di trattamento, in particolare è stata raggiunta la MCID nella riduzione del dolore in elevazione dell'arto e nella funzionalità. Non sono emerse differenze statisticamente significative tra i diversi trattamenti.

FANS rispetto a terapie fisiche

Pérez-Merino et al.[7], in uno studio effettuato su 99 soggetti con impingement subacromiale e lesione parziale dei tendini della cuffia dei rotatori, ha analizzato l'efficacia di tre diversi trattamenti, rispettivamente terapie fisiche (ultrasuono), ionoforesi e fonoforesi. Il farmaco utilizzato per la ionoforesi e la fonoforesi è il Dexketoprofene. Tutti i pazienti, inoltre, sono stati avviati ad un programma fisioterapico e crioterapico. L'ultrasuono si è dimostrato superiore nel migliorare i sintomi nell'immediato post trattamento mentre al follow-up ad un mese, tutti i tre gruppi hanno ottenuto miglioramenti significativi negli out come dolore e funzionalità senza differenze significative a favore di una specifica modalità terapeutica.

4. Aspecific shoulder pain

FANS rispetto al placebo

Petri et al.[30], in uno studio, ha reclutato 100 pazienti con dolore di spalla, i criteri di esclusione comprendevano l'artrite GO e lesioni tendinee della cuffia dei rotatori. I criteri di inclusione prevedevano la presenza di dolore in abduzione o localizzato nella zona di inserzione del tendine del sovra spinato. E' stata confrontata l'efficacia di infiltrazioni subacromiali di 500 mg di naprossene due volte al giorno rispetto al placebo.

Come confermato da Boudrealt et al.[10], il farmaco si è dimostrato significativamente superiore rispetto al placebo nel ridurre il dolore dopo 4 settimane di trattamento ($p < 0.00001$) ma non nel recupero del ROM e della funzionalità. Tutti i pazienti hanno

seguito un programma di esercizi terapeutici ed è stato loro consentito di assumere, autonomamente, paracetamolo per il controllo del dolore[30].

Fans rispetto a corticosteroidi

Lo studio di Petri et al.[30], precedentemente citato, ha comparato l'efficacia del naprossene rispetto ad una iniezione subacromiale di corticosteroide. Non sono emerse differenze statisticamente significative tra i due farmaci negli out come dolore, ROM passivo e attivo nel follow-up a 4 settimane.

Confronto tra FANS

Bertin et al.[31] ha effettuato uno studio cui hanno partecipato 180 soggetti con dolore acuto di spalla (<14 giorni). Tra i criteri di esclusione c'erano la presenza di fratture, instabilità o dislocazione di spalla, artrite o borsiti infettive o altre patologie reumatiche. Ai pazienti sono stati somministrati due diversi FANS, il Colecobix (400mg 1 volta al giorno) e Naprossene (1gr al giorno) per 14 giorni. Al follow-up eseguito dopo 28 giorni dalla fine del trattamento non sono emerse differenze significative tra i due gruppi che hanno entrambi ottenuto miglioramenti significativi nel dolore a riposo e durante il movimento, nella mobilità e nella funzionalità.

Wober et al.[32], ha realizzato uno studio su 122 partecipanti con "acute shoulders", termine con il quale l'autore definisce l'insorgenza acuta (< 1 settimana) di borsite sottodeltoidea o tendinopatia bicipitale. Lo scopo dello studio è stato la comparazione di efficacia e tollerabilità di due tipi di FANS, rispettivamente Nimesulide (100 mg 2 volte al giorno) e Diclofenac (75 mg 2 volte al giorno). Il trattamento, della durata di due settimane, ha evidenziato una leggera superiorità del Nimesulide ma non in maniera statisticamente significativa. Benefici sono stati ottenuti nel ridurre il dolore a riposo, alla palpazione e durante il movimento, così come l'edema. Sono migliorati anche il ROM passivo e attivo. Il Nimesulide inoltre si è dimostrato significativamente più tollerabile del Diclofenac con un minor numero di effetti avversi gastrointestinali.

Heller et al.[33] ha eseguito uno studio per confrontare l'efficacia di due diversi FANS. Somministrando a 94 pazienti, con periartrite gleno-omeroale cronica o cronic-

intermittente, 1200 mg di Oxaprozin una volta al giorno oppure 50 mg di Diclofenac tre volte al giorno si sono misurati miglioramenti in entrambi i gruppi. Dopo 15 giorni di trattamento non sono emerse differenze di efficacia negli outcome dolore e funzionalità, solo il punteggio ottenuto al questionario sulla qualità della vita dai pazienti trattati con Oxaprozin si è rivelato statisticamente superiore.

DISCUSSIONI

1. Frozen Shoulder

Lo scopo di questa revisione è di fornire informazioni circa l'efficacia della somministrazione di FANS nei diversi quadri patologici di spalla.

Come suggeriscono gli studi reperiti sul trattamento della frozen shoulder, diversi tipi di FANS si sono dimostrati efficaci nel migliorare il quadro clinico dei pazienti, in particolare il dolore e la mobilità a breve e medio termine. L'iniezione intra-articolare di corticosteroidi non sembra ottenere risultati migliori negli stessi out come. La durata dei sintomi nei pazienti varia dall'insorgenza acuta ai 20 mesi e spesso al trattamento farmacologico è associata la fisioterapia.

2. Rotator cuff tendinopathy

Per quanto riguarda la tendinopatia, sono stati presi in considerazione pazienti con insorgenza acuta e subacuta dei sintomi. I FANS orali sembrano superiori al placebo nel ridurre il dolore e migliorare la mobilità a breve termine, tuttavia solo per l'iniezione intra-articolare di Tenoxicam è stato possibile reperire evidenze limitate di efficacia.

FANS e corticosteroidi hanno dimostrato effetti simili sui pazienti mentre nel confronto tra FANS, il Piroxicam sembra migliore del Naprossene. Infine, evidenze moderate suggeriscono che l'efficacia della laserterapia sia superiore a quella del Naprossene nel ridurre il dolore e migliorare la mobilità dopo due settimane di trattamento.

3. Subacromial impingement syndrome

Nel trattamento dell'impingement subacromiale, diversi studi reperiti sono a favore dell'iniezione intra-articolare di FANS rispetto ai corticosteroidi. Farmaci e fisioterapia hanno permesso di ottenere miglioramenti negli outcome dolore e mobilità. Non sembra esserci una netta superiorità tra FANS e fisioterapia, in pazienti con presenza di dolore inferiore ai 12 mesi mentre la terapia con ultrasuoni sembra dare risultati migliori nel post-trattamento ma a distanza di un mese gli effetti sono simili.

4. Aspecific shoulder pain

Per il trattamento dell'aspecific shoulder pain, infiltrazioni quotidiane di Naprossene sono più efficaci del placebo nel ridurre il dolore dopo quattro settimane, inoltre permettono di ottenere risultati simili ad una singola iniezione di corticosteroide. Dal confronto tra diverse tipologie di FANS, in pazienti acuti e cronici, non è emersa alcuna superiorità di un particolare farmaco nei confronti degli altri. Gli studi reperiti in merito hanno valutato Colecobix, Naprossene, Nimesulide, Diclofenac, Oxaprozin. Miglioramenti significativi sono stati ottenuti nel ridurre il dolore e migliorare la mobilità.

5. Limiti della revisione

La scelta di considerare solamente studi in lingua Italiana ed Inglese potrebbe aver escluso pubblicazioni potenzialmente rilevanti ai fini della ricerca.

Non è stata eseguita una valutazione metodologica degli studi inseriti.

CONCLUSIONI

La somministrazione di FANS può aiutare la gestione dei sintomi, durante un programma riabilitativo, in pazienti con frozen shoulder, in particolare nelle fasi iniziali della patologia.

In pazienti con tendinopatia acuta e subacuta della cuffia dei rotatori, i FANS consentono di ridurre efficacemente il dolore e migliorare la mobilità al pari dei corticosteroidi.

Per il trattamento dell'impingement subacromiale, risultati migliori negli out come dolore e mobilità, si possono ottenere associando fisioterapia e FANS.

Non è chiaro quale sia il tipo di FANS più efficace per il trattamento dell'aspecific shoulder pain. I diversi farmaci presi in considerazione dagli studi si sono dimostrati efficaci nel migliorare significativamente i sintomi in pazienti acuti e cronici.

Vista la mancanza di uniformità tra gli studi nel dosaggio e nel tempo di somministrazione dei farmaci, ulteriori ricerche in questo senso potrebbero fornire informazioni utili per una corretta posologia.

L'aggiunta di un gruppo di controllo negli studi che confrontano gli effetti di FANS diversi permetterebbe una valutazione più precisa dell'efficacia dei farmaci

Bibliografia

1. Buchbinder R¹, Green S, Youd JM. Corticosteroid injections for shoulder pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(1).
2. JJ Luime¹, BW Koes², IJM Hendriksen¹, A Burdorf³, AP Verhagen², HS Miedema¹, JAN Verhaar. Prevalence and incidence of shoulder pain in the general population; a systematic review. *Scand J Rheumatol* 2004;33:73–81
3. Sun Y¹, Chen J, Li H, Jiang J, Chen S. Steroid Injection and Nonsteroidal Anti-inflammatory Agents for Shoulder Pain: A PRISMA Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Dec;94(50):e2216
4. Dias R, Cutts S, Massoud S. Frozen shoulder. *BMJ*. 2005 Dec 17;331(7530):1453-6
5. Page MJ¹, Green S, Kramer S, Johnston RV, McBain B, Chau M, Buchbinder R. Manual therapy and exercise for adhesive capsulitis (frozen shoulder). *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Aug 26;(8)
6. Neviaser AS¹, Hannafin JA. Adhesive capsulitis: a review of current treatment. *Am J Sports Med*. 2010 Nov;38(11):2346-56.
7. Pérez-Merino L¹, Casajuana MC², Bernal G², Faba J², Astilleros AE², González R², Giralt M³, Romeu M³, Nogués MR³. Evaluation of the effectiveness of three physiotherapeutic treatments for subacromial impingement syndrome: a randomised clinical trial. *Physiotherapy*. 2016 Mar;102(1):57-63
8. Renske van der Sande, MD,a Willem D. Rinkel, MSc, et al. Subacromial Impingement Syndrome: Effectiveness of Pharmaceutical Interventions e Non steroidalAnti-Inflammatory Drugs, Corticosteroid, or Other Injections: A Systematic Review *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 2013;94:961

9. Yousaf Khan*, Mathias Thomas Nagy, Joby Malal and Mohammad Waseem The Painful Shoulder: Shoulder Impingement Syndrome *The Open Orthopaedics Journal*, 2013, 7, (Suppl 3: M9) 347-351
10. Boudreault J, Desmeules F, Roy JS, Dionne C, Frémont P, Macdermid JC. The efficacy of oral non-steroidal anti-inflammatory drugs for rotator cuff tendinopathy: a systematic review and meta-analysis. *J Rehabil Med*. 2014 Apr;46(4):294-306
11. Littlewood C, Malliaras P, Mawson S, May S, Walters SJ. Self-managed loaded exercise versus usual physiotherapy treatment for rotator cuff tendinopathy: a pilot randomised controlled trial. *Physiotherapy*. 2014 Mar;100(1):54-60
12. Schellingerhout JM¹, Verhagen AP, Thomas S, Koes BW. Lack of uniformity in diagnostic labeling of shoulder pain: time for a different approach. *Man Ther*. 2008 Dec;13(6):478-83.
13. Lewis JS¹, McCreesh K², Barratt E², Hegedus EJ³, Sim J⁴. Inter-rater reliability of the Shoulder Symptom Modification Procedure in people with shoulder pain. *BMJ Open Sport Exerc Med*. 2016 Nov 11;2(1)
14. John M. Beale, Jr., John H. Block. Wilson & Giswold Chimica Farmaceutica. Casa Editrice Ambrosiana
15. Arslan S, Celiker R. Comparison of the efficacy of local corticosteroid injection and physical therapy for the treatment of adhesive capsulitis. *Rheumatol Int*. 2001 Sep;21(1):20-3.
16. Ranalletta M¹, Rossi LA², Bongiovanni SL¹, Tanoira I¹, Elizondo CM¹, Maignon GD¹. Corticosteroid Injections Accelerate Pain Relief and Recovery of Function Compared With Oral NSAIDs in Patients With Adhesive Capsulitis: A Randomized Controlled Trial. *Am J Sports Med*. 2016 Feb;44(2):474-81.
17. Shin SJ¹, Lee SY. Efficacies of corticosteroid injection at different sites of the shoulder for the treatment of adhesive capsulitis. *J Shoulder Elbow Surg*. 2013 Apr;22(4):521-7..

18. Dehghan A¹, Pishgooei N, Salami MA, et al. Comparison between NSAID and intra-articular corticosteroid injection in frozen shoulder of diabetic patients; a randomized clinical trial. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2013 Feb;121(2):75-9.
19. Ohta S¹, Komai O, Hanakawa H. Comparative study of the clinical efficacy of the selective cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib compared with loxoprofen in patients with frozen shoulder. *Mod Rheumatol*. 2014 Jan;24(1):144-9.
20. Thumb N¹, Kolarz G, Scherak O, Mayrhofer F. The efficacy and safety of fentiazac and diclofenac sodium in peri-arthritis of the shoulder: a multi-centre, double-blind comparison. *J Int Med Res*. 1987 Nov-Dec;15(6):327-34.
21. Arroll B¹, Goodyear-Smith F. Corticosteroid injections for painful shoulder: a meta-analysis. *Br J Gen Pract*. 2005 Mar;55(512):224-8.
22. Mena HR, Lomen PL, Turner LF, Lamborn KR, Brinn EL. Treatment of acute shoulder syndrome with flurbiprofen. *Am J Med* 1986; 80: 141–144.
23. England S, Farrell AJ, Coppock JS, Struthers G, Bacon PA. Low power laser therapy of shoulder tendonitis. *Scand J Rheumatol* 1989; 18: 427–431.
24. Itzkowitch D, Ginsberg F, Leon M, Bernard V, Appelboom T. Periarticular injection of tenoxicam for painful shoulders: a double-blind, placebo controlled trial. *Clin Rheumatol* 1996;15:604-9.
25. Friis J, Jarner D, Toft B, Christensen K, Christophersen J, Ibfeldt HH , et al. Comparison of two ibuprofen formulations in the treatment of shoulder tendonitis. *Clin Rheumatol* 1992; 11: 105–108.
26. Karthikeyan S¹, Kwong HT, Upadhyay PK, Parsons N, Drew SJ, Griffin D. A double-blind randomised controlled study comparing subacromial injection of tenoxicam or methylprednisolone in patients with subacromial impingement. *J Bone Joint Surg Br*. 2010 Jan;92(1):77-82.
27. Min KS¹, St Pierre P, Ryan PM, Marchant BG, Wilson CJ, Arrington ED. A double-blind randomized controlled trial comparing the effects of subacromial injection with corticosteroid versus NSAID in patients with shoulder impingement syndrome. *J Shoulder Elbow Surg*. 2013 May;22(5):595-601.

28. Çift H¹, Özkan FÜ, Tolu S, Şeker A, Mahiroğulları M. Comparison of subacromial tenoxicam and steroid injections in the treatment of impingement syndrome. *Eklem Hastalik Cerrahisi*. 2015;26(1):16-20
29. Devereaux M¹, Velanoski KQ, Pennings A, Elmaraghy A. Short-Term Effectiveness of Precut Kinesiology Tape Versus an NSAID as Adjuvant Treatment to Exercise for Subacromial Impingement: A Randomized Controlled Trial. *Clin J Sport Med*. 2016 Jan;26(1):24-32..
30. Petri M¹, Dobrow R, Neiman R, Whiting-O'Keefe Q, Seaman WE. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of the treatment of the painful shoulder. *Arthritis Rheum*. 1987 Sep;30(9):1040-5.
31. Bertin P¹, Béhier JM, Noël E, Leroux JL. Celecoxib is as efficacious as naproxen in the management of acute shoulder pain. *J Int Med Res*. 2003 Mar-Apr;31(2):102-12.
32. Wober W¹. Comparative efficacy and safety of nimesulide and diclofenac in patients with acute shoulder, and a meta-analysis of controlled studies with nimesulide. *Rheumatology (Oxford)*. 1999 May;38 Suppl 1:33-8.
33. Heller B¹, Tarricone R. Oxaprozin versus diclofenac in NSAID-refractory periarthritis pain of the shoulder. *Curr Med Res Opin*. 2004 Aug;20(8):1279-90.

Tabella II – Elenco degli studi selezionati

Autore	Partecipanti	Intervento	Comparazione	Outcome
Arslan et al.[15]	n = 20 Diagnosi = Adhesive capsulitis Età = Gruppo 1 = 55.6 Gruppo 2 = 56,4 M/F = Gruppo 1 = 3/7 Gruppo 2 = 7/3	FANS (acemethazine 120mg/giorno) + Fisioterapia (termoterapia per 20 min, ultrasuono a 3,5W/cm2 per 5 min, stretching gleno-omeroale) + programma di esercizi domiciliari	iniezione intraarticolare di 40 mg methylprednisolone acetate + programma di esercizi domiciliari	Dolore a 2 e 12 settimane = non differenze statisticamente significative tra i due gruppi
Ranalletta et al.[16]	n = 69 Diagnosi = Adhesive capsulitis (freezing stage) Età = Gruppo 1 = 63,9 Gruppo 2 = 62.9 M/F = Gruppo 1 = 12/22 Gruppo 2 = 11/24	Iniezione intra-articolare di corticosteride + fisioterapia supervisionata + esercizi domiciliari	FANS (diclofenac 75mg/ 2 volte al giorno) + fisioterapia supervisionata + esercizi domiciliari	Dolore, funzionalità, ROM passivo a 2,4,8,12 settimane = miglioramenti statisticamente significativi rispetto alla baseline in entrambi i gruppi. No differenze statisticamente significative tra FANS e corticosteroide a 12 settimane
Shin et al.[17]	n = 191 Diagnosi = Adhesive capsulitis con dolore >3 mesi Età = Gruppo 1 = 53.9 Gruppo 2 = 55.1 Gruppo 3 = 56.3 Gruppo 4 = 57.3 M/F = Gruppo 1 = 14/27 Gruppo 2 = 16/26 Gruppo 3 = 14/25 Gruppo 4 = 13/23	1 Iniezione di corticosteride nello spazio subacromiale + fisioterapia + esercizi domiciliari 1 Iniezione di corticosteroide nell'articolazione GO + fisioterapia + esercizi domiciliari 1 Iniezione di corticosteride nello spazio subacromiale e nell'articolazione GO + fisioterapia + esercizi domiciliari	FANS (aceclofenac 100mg/ giorno per 6 settimane) + fisioterapia + esercizi domiciliari	Dolore, ROM attivo a 24 settimane = miglioramenti statisticamente significativi rispetto alla baseline in tutti i gruppi. No differenze statisticamente significative tra FANS e corticosteroidi a 24 settimane
Dehghan et al.[18]	n = 57 Diagnosi = Diabete e capsulite adesiva Età media= Gruppo naprossene = 52.78 Gruppo corticosteroide = 55.31 M/F = 19/38 Durata dei sintomi < 6 mesi	FANS (Naprossene 500mg 2x/giorno) + esercizi domiciliari per 24 settimane	1 Iniezione intraarticolare di corticosteroide + esercizi domiciliari per 24 settimane	Entrambi i trattamenti sono efficaci nel ridurre il dolore e migliorare il ROM attivo. Non sono state rilevate differenze statisticamente significative
Ohta et al.[19]	n = 70 Diagnosi = Frozen shoulder Età = Gruppo 1 = 63.5 Gruppo 2 = 58.9 M/F = Gruppo 1 = 16/21 Gruppo 2 = 21/12	FANS (Colecobix 100mg / 2 volte al giorno) per due settimane	FANS (Loxoprofen 60mg / 3 volte al giorno) per due settimane	Dolore, ROM attivo a 2 settimane = miglioramenti statisticamente significativi rispetto alla baseline in entrambi i gruppi. No differenze statisticamente significative tra i due FANS
Thumb et al.[20]	n = 38 Diagnosi = Frozen shoulder Età = Gruppo 1 = 59.1 Gruppo 2 = 57.4	FANS (Fentiazac 200mg / 2 volte al giorno + paracetamolo) per tre settimane	FANS (Diclofenac 50mg / 2 volte al giorno + paracetamolo) per tre settimane	Dolore, ROM attivo a 3 settimane = miglioramenti statisticamente significativi rispetto alla baseline in

	M/F = Gruppo 1 = 7/12 Gruppo 2 = 28/11 Durata dei sintomi = Gruppo 1 = 17.4 mesi Gruppo 2 = 20.7 mesi			entrambi i gruppi. No differenze statisticamente significative tra i due FANS
Pajareya et al. (Page et al.[5])	n = 119 Diagnosi = Capsulite adesiva Età = Gruppo 1 = 59.1 Gruppo 2 = 57.4 M/F = Gruppo 1 = 7/12 Gruppo 2 = 28/11 Durata dei sintomi = Gruppo 1 = 17.4 mesi Gruppo 2 = 20.7 mesi	FANS (Ibuprofene Dosaggio N.D.) + fisioterapia + elettroterapia per tre settimane	FANS (Ibuprofene Dosaggio N.D.) per tre settimane	Funzionalità = Superiorità statisticamente significativa del trattamento multimodale rispetto al solo FANS
Mena et al.[22]	n = 69 Diagnosi = Tendinopatia della cuffia dei rotatori Età media = 48.7 M/F = Proporzione non specificata Durata dei sintomi < 3 settimane	FANS (Flubiprofene 3x24mg 4x/giorno) per due settimane	Placebo	Dolore; ROM = 30% dei soggetti trattati con FANS sono migliorati rispetto al 19% del placebo
England et al.[23]	n = 30 Diagnosi = Tendinite del sovraspinato o del bicipite Età media = 48 M/F = 15/15 Durata dei sintomi > 4 settimane	FANS (Naprossene 500mg 2x/giorno) per due settimane	Laser placebo	Funzionalità; ROM attivo a 2 settimane= No differenze statisticamente significative tra FANS e placebo
Itzkowitch et al.[24]	n = 77 Diagnosi = Tendinite della cuffia dei rotatori Età media = N.D. M/F = N.D.	FANS (Tenoxicam iniezioni 20mg/settimana) per quattro settimane4	Placebo	Tenoxicam superiore al placebo in maniera statisticamente significativa nel ridurre il dolore e migliorare la mobilità attiva nel breve termine (4 settimane)
White et al. (Arroll et al.[21])	n = 40 Diagnosi = Tendinite della cuffia dei rotatori Età media = 54.5 M/F = 15/25	FANS (Indometacina 25 mg 4x/giorno) per sei settimane	Iniezione subacromiale di corticosteroide Placebo	Dolore a 6 settimane = Non differenze statisticamente significative tra FANS e corticosteroide
Adebajo et al. (Buchbinder et al.[1])	n = 60 Diagnosi = Tendinite della cuffia dei rotatori Età media = 53.3 M/F = 32/28 Durata dei sintomi < 3 mesi	FANS (Diclofenac 50 mg 3x/giorno) per quattro settimane	Iniezione subacromiale di corticosteroide Placebo	Dolore a 4 settimane = FANS e corticosteroide superiori al placebo in maniera statisticamente significativa
Smith et al. (Boudreal et al.[10])	n = 40 Diagnosi = Tendinopatia della cuffia dei rotatori Età media = 63.9 M/F = 28/12	FANS (Piroxicam 20mg/giorno)	FANS (Naprossene 250mg/giorno)	In tre settimane il dolore notturno si è ridotto in maniera statisticamente significativa con la somministrazione di Piroxicam rispetto al Naprossene Non differenza nel ROM attivo
Friis et al.[25]	n = 147	FANS (Ibuprofene 600mg 4x/giorno)	FANS (Ibuprofene a lento rilascio)	L'ibuprofene tradizionale si è

	Diagnosi = Tendinite di spalla Età = Gruppo 1 = 45.3 Gruppo 2 = 46.5 M/F = Gruppo 1 = 10/10 Gruppo 2 = 8/12	+ iniezione di corticosteroide	1200mg 2x/giorno) + iniezione di corticosteroide	dimostrato superiore, con differenza statisticamente significativa, all'ibuprofene a lento rilascio nel ridurre il dolore dopo tre settimane
England et al. [23]	n = 30 Diagnosi = Tendinite del sopraspinato e/o del bicipite Età media = 48 M/F = 15/15 Durata dei sintomi > 4 settimane	FANS (Naprossene 550 mg 2x/giorno) per due settimane	Laserterapia (5 min, 3 volte/settimana, 3mW, 904 nm lunghezza d'onda, 4,000 Hz, 10 W picco output) per due settimane	Laserterapia statisticamente superiore rispetto al farmaco negli out come dolore e ROM attivo
Karthikeyan et al.[26]	n = 58 Diagnosi = Subacromial impingement Età = Gruppo 1 = 60 Gruppo 2 = 58 M/F = Gruppo 1 = 16/11 Gruppo 2 = 16/15 Durata media dei sintomi = Gruppo 1 = 8 mesi Gruppo 2 = 10 mesi	1 Iniezione subacromiale di corticosteroide	FANS (1 Iniezione subacromiale di tenoxicam 20mg)	A 6 settimane il corticosteroide si è dimostrato significativamente superiore al FANS nell'outcome dolore
Min et al.[27]	n = 32 Diagnosi = Shoulder impingement syndrome Età = Gruppo 1 = 39.6 Gruppo 2 = 39.1 M/F = Gruppo 1 = 13/4 Gruppo 2 = 12/3	1 Iniezione subacromiale di corticosteroide	FANS (1 Iniezione subacromiale di ketoralac 60mg)	A 4 settimane il ketoralac ha ottenuto miglioramenti statisticamente superiori nel ridurre il dolore e migliorare il ROM attivo
Çift, et al.[28]	n = 40 Diagnosi = Shoulder impingement syndrome Età = Gruppo 1 = 45.3 Gruppo 2 = 46.5 M/F = Gruppo 1 = 10/10 Gruppo 2 = 8/12	FANS (Iniezione subacromiale di tenoxicam 20mg/settimana) per tre settimane + esercizi domiciliari	1 Iniezione subacromiale di corticosteroide + esercizi domiciliari	Ad un anno di distanza l'efficacia del FANS si è dimostrata superiore, con differenza statisticamente significativa, al corticosteroide, nel ridurre il dolore e la disabilità e migliorare la mobilità attiva
Deveraux et al.[29]	n = 100 Diagnosi = Subacromial impingement Syndrome Età media= 48 M/F = 61/39 Durata dei sintomi = < 12 mesi	Kinesiology tape + esercizio terapeutico per due settimane	FANS (Naprossene 500mg 2x/giorno) + esercizio terapeutico per due settimane Esercizio terapeutico per due settimane	Tutti i gruppi hanno ottenuto miglioramenti dopo 2 settimane di trattamento, senza differenze statisticamente significative.
Pérez-Merino et al.[7]	n = 99 Diagnosi = Subacromial impingement Syndrome Età media= Gruppo ultrasuono = 54.2 Gruppo fonoforesi = 52.9 Gruppo ionoforesi 56.1 M/F = Gruppo ultrasuono = 14/18 Gruppo fonoforesi = 12/21 Gruppo ionoforesi 16/18	Ultrasuono (1 MHz pulsato (10%) intensità di 2W/cm2 per 5 min)+ fisioterapia + crioterapia. 5 sessioni la settimana per quattro settimane	Fonoforesi con FANS (Dexketoprofene 50mg 1 MHz pulsato (10%) intensità di 2W/cm2 per 5 min) + fisioterapia+ crioterapia Ionoforesi con FANS (Dexketoprofene 50mg con corrente galvanica intensità di 2mA per 20	Al follow-up ad un mese, tutti i tre gruppi hanno ottenuto miglioramenti significativi negli out come dolore e funzionalità senza differenze significative a favore di

	Durata dei sintomi = Gruppo ultrasuono = 7.4 mesi Gruppo fonoforesi = 8 mesi Gruppo ionoforesi 6.7 mesi		min) + fisioterapia+ crioterapia. 5 sessioni la settimana per quattro settimane	una specifica modalità terapeutica.
Petri et al. [30]	n = 100 Diagnosi = Painful shoulder (tendinite del sovra spinato e/o borsite subacromiale Età media = N.D. M/F = 69/31	FANS (Naprossene iniezione subacromiale 500 mg 2x/giorno) per quattro settimane	Placebo	Dolore a 4 settimane = FANS superiore al placebo in maniera statisticamente significativa
Petri et al.[30]	n = 100 Diagnosi = Painful shoulder (tendinite del sovra spinato e/o borsite subacromiale Età media = N.D. M/F = 69/31	FANS (Naprossene iniezione subacromiale 500 mg 2x/giorno) per quattro settimane	Iniezione subacromiale di corticosteroide Placebo	Dolore a 4 settimane = FANS superiore al placebo in maniera statisticamente significativa
Bertin et al.[31]	n = 202 Diagnosi = Acute shoulder pain Età media= Gruppo colecobix = 46.3 Gruppo Naprossene = 47.1 %F = Gruppo colecobix = 56.6 Gruppo Naprossene = 58.3 Durata dei sintomi < 14 giorni	FANS (Colecobix 400mg/giorno) per 2 settimane	FANS (Naprossene 1gr/giorno) per 2 settimane	Miglioramenti statisticamente significativi in entrambi i gruppi al follow up a 28 giorni negli outcome dolore , ROM passivo, ROM attivo
Wober [32]	n = 122 Diagnosi = Acute shoulder (tendinite bicipitale e/o borsite sottodeltoidea) Età media= Gruppo nimesulide = 49.3M ;51.1F Gruppo Diclofenac = 42.2M ; 53.4F M/F = Gruppo Nimesulide = 26/36 Gruppo Diclofenac = 21/39 Durata dei sintomi < 7 giorni	FANS (Nimesulide 100mg 2x/giorno)Per due settimane	FANS (Diclofenac 75mg 2x/giorno)Per due settimane	Non differenze statisticamente significative tra i due farmaci dopo due settimane nel ridurre il dolore
Heller et al.[33]	n = 94 Diagnosi = Periartrite cronica o cronico-intermittente di spalla Età media= Gruppo Oxaprozin = 50.1 Gruppo Diclofenac = 51.59 %F = Gruppo Oxaprozin = 40.4% Gruppo Diclofenac = 57.4% Durata dei sintomi > 61 giorni	FANS (Oxaprozin 1200mg/giorno) per 15 giorni	FANS (Diclofenac 50mg 3x/giorno) per 15 giorni	Nei 15 giorni il dolore si è ridotto e la funzionalità è migliorata con entrambi i farmaci