



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. 2017/2018

Campus Universitario di Savona

Interventi riabilitativi con provocazione del dolore tollerato dal paziente vs interventi pain-free nel trattamento delle patologie di spalla: revisione sistematica

Candidato:

Dott.ssa Valeria Marazzi

Relatore:

Dott.ssa Ft OMPT Serena Fiorito

INDICE

<u>ABSTRACT</u>	<u>3</u>
<u>INTRODUZIONE</u>	<u>5</u>
1. FALLIMENTO DEL PROCESSO DIAGNOSTICO TRADIZIONALE	6
1.1 ETICHETTE DIAGNOSTICHE	6
1.2 TEST CLINICI ORTOPEDICI	7
1.3 DIAGNOSTICA PER IMMAGINI	7
2. DOLORE CRONICO E SENSIBILIZZAZIONE CENTRALE	8
3. RISPOSTE TERAPEUTICHE ALLE NUOVE EVIDENZE	9
<u>MATERIALI E METODI</u>	<u>11</u>
1. CRITERI DI ELEGGIBILITÀ	11
2. STRATEGIE DI RICERCA E FONTI DI INFORMAZIONE	12
3. SELEZIONE DEGLI STUDI ED ESTRAZIONE DEI DATI	13
4. RISCHIO DI BIAS	13
<u>RISULTATI</u>	<u>15</u>
1. STUDI SELEZIONATI	15
2. QUALITÀ METODOLOGICA	16
3. RISULTATI DEGLI STUDI	17
3.1 STUDI CLINICI RANDOMIZZATI CONTROLLATI	18
3.2 ALTRI DISEGNI DI STUDIO INCLUSI	32

3.3 INTERVENTI CON EVOCAZIONE DEL DOLORE VS INTERVENTI CON EVITAMENTO DEL DOLORE	38
3.4 INTERVENTI CON EVOCAZIONE DEL DOLORE VS INTERVENTI CONVENZIONALI	39
3.5 ESERCIZIO ECCENTRICO CON DOLORE	41
<u>DISCUSSIONE</u>	<u>42</u>
<u>CONCLUSIONI</u>	<u>45</u>
<u>RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI</u>	<u>46</u>
<u>APPENDICE</u>	<u>52</u>

ABSTRACT

INTRODUZIONE

La tendenza del dolore di spalla a evolvere verso quadri di cronicità rappresenta una problematica di grande rilevanza, nella quale sembrano assumere un peso significativo i meccanismi di sensibilizzazione centrale (SC) (1)(2), portando a rivalutare l'approccio pato-anatomico da sempre adottato nello studio dei quadri dolorosi (3) e a ricercare più moderni approcci terapeutici per la gestione del dolore cronico muscoloscheletrico. Le modalità terapeutiche proposte per i quadri di SC si basano su strategie time-contingent di modulazione e progressione del trattamento volte a ridurre l'ipereccitabilità del sistema nervoso centrale, in associazione all'educazione del paziente sui meccanismi di dolore (4). Pertanto, l'esperienza dolorosa all'interno del trattamento ad un livello tollerabile per il paziente, tramutandosi in un elemento chiave nella modulazione del sintomo, potrebbe costituire una risposta efficace nella gestione del dolore cronico di spalla, piuttosto che una barriera alla guarigione.

Si propone una revisione sistematica della letteratura che valuti l'efficacia di interventi riabilitativi che prevedano l'evocazione del dolore tollerato dal paziente durante l'esecuzione di specifici task motori o di tecniche manuali passive, nella gestione di quadri cronici di dolore di spalla, e la comparazione di tale approccio con interventi riabilitativi pain-free o standard.

MATERIALI E METODI

Gli studi emersi dalla ricerca bibliografica, condotta nelle banche dati MEDLINE, Cochrane CENTRAL Register of Controlled Trials e PEDro, esaminano popolazioni di soggetti con dolore cronico di spalla aspecifico e propongono trattamenti riabilitativi costituiti da esercizio terapeutico e/o terapia manuale. Sono stati esclusi studi su popolazioni di soggetti con patologie specifiche di spalla, frozen shoulder e post-chirurgici e senza esplicita provocazione del dolore durante il trattamento. Sono stati valutati come outcome il dolore e la funzionalità della spalla.

RISULTATI

La stringa di ricerca ha individuato 1067 articoli. Dalla rimozione dei duplicati e dall'analisi di titolo e abstract ne sono stati selezionati 160, dei quali la lettura dei full text ha individuato 17

articoli eleggibili per la valutazione qualitativa. Solamente 3 di questi studi propongono una comparazione esplicita tra trattamenti con dolore e trattamenti pain-free.

CONCLUSIONI

La ricerca ha evidenziato una scarsità di studi pubblicati che indaghino il confronto tra trattamenti con evocazione del dolore e trattamenti pain-free. Le evidenze emerse mostrano efficacia dell'esercizio provocativo, in prevalenza eccentrico, nella riduzione della sintomatologia dolorosa e nell'aumento della funzionalità e della qualità di vita. Le evidenze, seppur limitate, a supporto della superiorità di un approccio provocativo rispetto all'evitamento del dolore all'interno di un intervento riabilitativo suggeriscono la necessità di condurre ulteriori studi clinici sull'argomento.

KEY WORDS

Shoulder complaints, shoulder pain, painful treatment, systematic review

INTRODUZIONE

Il dolore di spalla rappresenta uno dei più comuni disordini muscoloscheletrici per il quale si stima una prevalenza nella popolazione generale che oscilla tra il 7% e il 26% (5), con persistenza dei sintomi a 6 mesi dall'esordio nel 50% dei casi e ad un anno nel 40% con forte impatto sulla qualità di vita; sono, infatti, presenti limitazioni delle attività di vita quotidiana e frequenti assenze dal lavoro nel 30% dei soggetti (6).

Nell'inquadramento dei disordini di spalla, sono state proposte numerose categorie diagnostiche sulla base di un modello interpretativo strettamente biomedico che attribuisce l'origine del dolore a cause pato-anatomiche (tendinopatie della cuffia dei rotatori, borsite subacromiale, lesioni labrali, capsulite adesiva, ecc) dove il nesso diretto tra lesione strutturale e sintomi del paziente ricopre un ruolo primario nella definizione del quadro clinico. Tra queste l'impingement sub-acromiale è considerata da molti la condizione patologica più comune nella spalla, come dimostrato dal frequente utilizzo di tale termine nella letteratura (7), e fu descritto originariamente come un "pizzicamento" dei tessuti molli situati tra la testa dell'omero e l'arco osteo-legamentoso coraco-acromiale durante i movimenti del braccio (8). Le strutture frequentemente interessate da tale meccanismo lesivo sono i tendini e i muscoli della cuffia dei rotatori, la borsa subacromiale e il tendine del capo lungo del bicipite. Il dolore del paziente viene inizialmente attribuito ad un'irritazione della borsa e della cuffia dei rotatori, solitamente dovuta a overuse, e, con il progredire della severità, a lesioni parziali o a tutto spessore dei tendini. È stato, inoltre, ipotizzato che ogni variazione morfologica che induca una riduzione dello spazio subacromiale, come anomalie di conformazione ossea, inspessimento dei tessuti molli, posture errate ed instabilità articolare, può predisporre, contribuire o perpetuare questa meccanica lesionale. Anche strutture intra-articolari, quali bordo e labbro glenoideo, potrebbero essere interessate da meccanismi di impingement, classificati come impingement glenoideo anterosuperiore e posterosuperiore (9).

Sulla base di questo modello, il processo diagnostico standard prevede la raccolta di informazioni attraverso un'approfondita anamnesi, seguita poi dalla valutazione di qualità e quantità del movimento, della forza muscolare e infine dall'uso di specifici test ortopedici (10) con lo scopo di inquadrare la struttura responsabile del dolore del paziente. Nell'ottica di ricercare una struttura anatomica responsabile dei sintomi, anche l'imaging è stato largamente

utilizzato a sostegno della valutazione clinica soprattutto in casi di incertezza o di pianificazione chirurgica.

Nonostante tale approccio alle problematiche di spalla sia largamente applicato nella pratica clinica, diversi autori negli ultimi anni ne hanno evidenziato i limiti mostrandone la scarsa utilità nel dirimere le incertezze all'interno del processo diagnostico e, conseguentemente, nella scelta del trattamento più adeguato.

1. FALLIMENTO DEL PROCESSO DIAGNOSTICO TRADIZIONALE

1.1 ETICHETTE DIAGNOSTICHE

Le etichette diagnostiche per il dolore di spalla sono ampiamente utilizzate nella ricerca e nella pratica clinica al fine di individuare dei sottogruppi di soggetti che differiscano dalla popolazione generale nella prognosi e/o nelle possibilità terapeutiche. Tuttavia, è stata dimostrata la mancanza di uniformità dei criteri che le definiscono; sono emerse, infatti, una scarsa riproducibilità inter-osservatore dei criteri di inclusione e la frequente sovrapposizione delle categorie diagnostiche, comportando l'incapacità di distinguerle con certezza (11). Questa eterogeneità potrebbe in parte spiegare la mancanza di forti evidenze a favore dell'efficacia di specifici interventi terapeutici per le singole categorie diagnostiche o ridurne gli effetti, se presenti (12).

Pertanto, le etichette diagnostiche più frequentemente utilizzate non solo sembrano essere di scarsa o moderata utilità, ma contribuirebbero ad aumentare la confusione nell'inquadramento diagnostico, apportando scarso beneficio per i soggetti con dolore di spalla. Schellingerhout in una revisione sistematica sull'uniformità delle categorie diagnostiche, già nel 2008 suggeriva di adottare un nuovo approccio al dolore di spalla che abolisse l'utilizzo di tali categorie. Nello specifico, in merito alla diagnosi di conflitto subacromiale, anche Hegedus, alla luce dei risultati di tre revisioni sistematiche di analisi dell'utilità e della validità clinica dei test ortopedici, afferma che *impingement* rappresenta un termine "ombrello" per le patologie tendinee di spalla, e che si rivela nel migliore dei casi inutile per la guida del trattamento, nel peggiore un'illusione clinica (10).

1.2 TEST CLINICI ORTOPEDICI

L'assenza di un gold standard per le etichette diagnostiche rende, inoltre, impossibile determinare l'accuratezza diagnostica (sensibilità e specificità) dei test clinici diagnostici comunemente utilizzati in pratica clinica. La maggior parte dei test clinici per l'inquadramento dell'impingement subacromiale e delle altre categorie diagnostiche sopra descritte sono privi di evidenze riguardo alle basi anatomiche su cui sono stati costruiti. In una revisione di Green et al., è emersa, infatti, l'assenza di informazioni in merito alla validità anatomica (attraverso MRI, EMG, artroscopia o studi su cadavere) di tali test all'interno di gran parte degli studi inclusi, e conseguentemente l'impossibilità di comprendere cosa accada realmente all'interno del complesso della spalla durante l'esecuzione di queste procedure.

Solamente per 6 test dei 34 estratti dagli articoli analizzati da Green et al. erano state investigate le basi anatomiche all'interno degli studi che li proponevano; di questi solo 4 hanno raggiunto un consenso sulla validità delle basi anatomiche: *active compression (O'Brien) test*, *Hawkins' manoeuvre*, *shoulder quadrant* e *lift-off test*. Di questi solo gli ultimi due sono fortemente supportati dagli studi all'interno della revisione (13). Gli studi che investigavano altri test ampiamente utilizzati (*Neer sign*, *empty can test*) mostravano evidenze contrastanti o insufficienti, probabilmente a causa della discrepanza riscontrata nelle modalità di esecuzione del test, del posizionamento del paziente, dei criteri di positività e del grado di esperienza del clinico.

La mancanza di costrutto anatomico, in aggiunta alla scarsa riproducibilità interoperatore e allo stretto rapporto esistente tra le diverse strutture capsulo-tendinee e, quindi, all'incapacità di condurre una valutazione selettiva, comportano una bassa accuratezza diagnostica dei test clinici ortopedici per le patologie di spalla (14), applicati sia singolarmente che all'interno di cluster diagnostici (10).

1.3 DIAGNOSTICA PER IMMAGINI

Anche in merito all'utilità della diagnostica per immagini sono emerse scarse evidenze a favore del loro impiego all'interno del processo diagnostico per il dolore di spalla. Recenti revisioni ne rivalutano l'accuratezza ai fini del trattamento in caso di rotture tendinee della cuffia dei rotatori, in quanto sembrerebbe dipendere dall'estensione della lesione: mentre per lesioni a tutto spessore di cuffia in soggetti con dolore di spalla, MRI, MRA e US hanno buona

accuratezza diagnostica (15), questa cala drasticamente in caso di lesioni parziali o dove le caratteristiche cliniche che associano lesioni strutturali e sintomi non sono ben definite. Nella popolazione generale, infatti, la prevalenza di lesioni di cuffia aumenta con l'età, ma lesioni di cuffia asintomatiche sono comunemente riscontrabili in soggetti con più di 50 anni. Risulta, dunque, difficile attribuire le lesioni di cuffia ad un trauma recente con assoluta certezza, in quanto le bioimmagini potrebbero mostrare lesioni preesistenti asintomatiche. Risulta significativo evidenziare come la scelta chirurgica sia largamente giustificata dall'assunzione che la lesione costituisca la fonte dei sintomi, e, conseguentemente, la riparazione sia necessaria per ottenerne la risoluzione. Tuttavia, il 40% dei soggetti sottoposti a chirurgia va in contro a rottura o a fallimento della guarigione, pur presentando gli stessi livelli di dolore e funzionalità dei soggetti con buon esito della riparazione (16). Alla luce di queste evidenze, anche all'interno del processo decisionale convenzionale di pianificazione chirurgica il ruolo della diagnostica per immagini sembrerebbe perdere supporto nella comunità scientifica (17).

2. DOLORE CRONICO E SENSIBILIZZAZIONE CENTRALE

Nel contesto dell'attuale letteratura, dunque, i modelli tradizionali pato-anatomici, che descrivono danni tissutali/patologie strutturali come fonti di input nocicettivi ai quali corrispondono risposte dolorose proporzionate all'estensione della lesione, non sono in grado di spiegare in modo esaustivo l'esperienza dolorosa nelle problematiche di spalla (18). L'inadeguatezza di tale modello risulta maggiormente evidente se applicato a soggetti con dolore cronico, dove vengono riscontrate le maggiori difficoltà nell'inquadramento diagnostico e nel trattamento. All'interno di questa popolazione è stata, infatti, riconosciuta la potenziale presenza di un'alterata elaborazione e modulazione degli output da parte del sistema nervoso centrale (SNC) (19). La sensibilizzazione centrale, caratterizzata da iperalgesia meccanica generalizzata e allodinia, sembra, infatti, ricoprire un ruolo determinante nella persistenza del dolore di spalla, come già ampiamente investigato per altri distretti corporei. In questa tipologia di pazienti sono riscontrabili pattern di provocazione del dolore sproporzionati, imprevedibili e scarsamente correlati a stimoli meccanici aggravanti/allevianti, distribuzione anatomica diffusa e variabile, in associazione ad altri elementi come disturbi del sonno e alterazioni nella percezione del segmento interessato (20). Pertanto, questo potrebbe spiegare il fallimento di approcci terapeutici tradizionali, indirizzati esclusivamente alle componenti

muscoloscheletriche (21). Littlewood definisce il dolore come un prodotto di elaborazione del SNC che viene modulato anche da fattori psicologici e sociali, che non riflette necessariamente lo stato dei tessuti periferici, almeno non da una prospettiva unicamente strutturale (19). Nuove evidenze suggeriscono, infatti, che fattori psicosociali, come self-efficacy e aspettative del paziente, dettate da credenze, esperienze pregresse, fattori lavorativi e ambientali, influenzino significativamente l'elaborazione del dolore e l'esito del trattamento ed, attraverso atteggiamenti maladattativi di chinesiofobia ed evitamento, possano contribuire alla cronicizzazione del dolore (22). Le evidenze in letteratura mostrano, dunque, come l'esperienza dolorosa non sia definibile unicamente dalla presenza di un danno strutturale e di nocicezione periferica, ma come questi vengano integrati con fattori neurofisiologici e psico-sociali a diversi livelli del SNC. In caso di dolore persistente questi ultimi possono assumere un peso preponderante rispetto ai fattori strutturali periferici, rendendo inadeguati gran parte dei trattamenti tradizionali.

3. RISPOSTE TERAPEUTICHE ALLE NUOVE EVIDENZE

Sulla base di queste considerazioni è emersa la necessità di adottare un nuovo approccio al dolore di spalla, orientato verso una visione bio-psicosociale che integri il ruolo del sistema nervoso centrale nell'esperienza dolorosa (19) e una classificazione del dolore muscoloscheletrico basato sui meccanismi di elaborazione del sintomo del paziente (20). La letteratura in merito risulta ancora limitata, ma alcuni autori hanno riproposto procedure di trattamento tradizionali spogliandole dei fondamenti biomeccanici, al fine di ricercare unicamente una modifica del sintomo all'interno del movimento doloroso identificato nella valutazione (23). Le procedure di modifica del sintomo (SSMP) proposte da Lewis sono una serie di tecniche meccaniche che vanno ad influenzare la posizione della testa omerale, della scapola o del rachide cervicale e toracico, applicate mentre il paziente esegue i movimenti che riproducono il suo sintomo. L'obiettivo di questo approccio è identificare una tecnica o una combinazione di tecniche che riducano i sintomi del paziente, al fine di migliorare il pattern di movimento disfunzionale e non più di modificare lo stato di specifiche strutture anatomiche, in quanto le procedure diagnostiche sopra descritte non ci consentono di identificarle con precisione. Si ipotizza che tali manovre possano indurre modificazioni del controllo motorio e meccanismi di neuromodulazione che concorrono alla riduzione dei sintomi (24). Altre

procedure terapeutiche sono state riproposte sotto questa nuova chiave interpretativa: Mulligan's techniques of mobilization with movement, scapular assisted test e scapular repositioning tests, trattamento dei trigger points, mobilizzazioni e manipolazioni del rachide cervicale e toracico.

Laddove si riscontri un quadro di sensibilizzazione centrale, una combinazione di differenti strategie (exercise therapy, pain neuroscience education, cognitive behavioural therapy) volte ad attivare meccanismi desensibilizzanti costituisce una promettente risposta terapeutica al dolore cronico. Poiché in questi soggetti il SNC può produrre dolore e altri "segnali di pericolo" anche in assenza di un danno tissutale, i trattamenti proposti comprendono l'esposizione graduale ai movimenti e alle attività dolorose per il soggetto adottando strategie time-contingent piuttosto che pain-contingent, in quanto queste ultime potrebbero alimentare la produzione di segnali di pericolo aspecifici come il dolore. A supporto di tale approccio è stata riscontrata una riduzione dell'ipereccitabilità del SNC ed un aumento di volume della corteccia prefrontale, in aggiunta all'attivazione dell'analgesia endogena mediata dal cervello in risposta all'esercizio terapeutico (4). L'obiettivo sarebbe, dunque, la disattivazione dei meccanismi top-down di facilitazione del dolore regolati dal SNC, per la quale risulta di fondamentale importanza l'integrazione della pain neuroscience education(25)(18) che consiste nel cambiare le credenze errate del paziente in merito al proprio dolore attraverso l'educazione sui meccanismi neurofisiologici che sostengono il suo dolore.

La chiave per un'efficace gestione del dolore di spalla sembra essere, pertanto, il corretto inquadramento dei meccanismi neurofisiologici di elaborazione del sintomo. Meccanismi prevalentemente nocicettivi periferici, dove è presente un pattern di provocazione e distribuzione del dolore proporzionato agli stimoli meccanici e all'entità di una lesione tissutale, richiedono una strategia di trattamento symptom-contingent, ad esempio attraverso esercizi pain-free costruiti sulle tecniche di modificazione del sintomo. All'interno del trattamento del dolore cronico, dove viene rilevata un'ipereccitabilità del SNC e, quindi, un meccanismo prevalentemente centrale alla base del sintomo, l'evocazione del dolore del paziente al di sotto di una soglia tollerabile potrebbe costituire un elemento fondamentale per il miglioramento degli outcome, piuttosto che una barriera alla guarigione. Questa revisione sistematica della letteratura si pone l'obiettivo di valutare l'efficacia di tale approccio terapeutico al dolore cronico di spalla, andando a ricercare lavori che propongano trattamenti con evocazione del dolore e secondariamente porre un confronto con trattamenti pain-free.

MATERIALI E METODI

Metodi delle analisi e criteri di inclusione sono stati predefiniti e documentati nel protocollo redatto secondo le indicazioni del PRISMA-P Statement per le revisioni sistematiche e meta-analisi (26). Lo stesso lavoro di revisione è stato condotto seguendo le linee guida proposte dal PRISMA nello Statement per il reporting delle revisioni sistematiche (27).

1. CRITERI DI ELEGGIBILITÀ

- **Disegni di studio**

Studi clinici randomizzati controllati (RCTs), case report, case series e revisioni sistematiche.

- **Partecipanti**

Sono stati considerati studi che esaminano la popolazione adulta generale con dolore cronico di spalla presente da almeno tre mesi, riferibile a un quadro di disordine muscoloscheletrico a carico del cingolo-scapolare, indipendentemente dalla presenza o assenza di inquadramento diagnostico o esami strumentali. La popolazione in esame comprende soggetti sportivi, lavoratori e sedentari di entrambi i sessi senza specifiche restrizioni, ad esclusione di quadri specifici quali esiti di frattura e lussazione.

- **Intervento**

T Trattamenti riabilitativi che comprendano esercizio terapeutico e tecniche manuali con provocazione del dolore riferito tollerabile dai pazienti. Non sono stati considerati gli studi che non esplicitavano il grado di tolleranza del dolore all'interno del trattamento.

- **Comparator**

L'intervento oggetto di questo studio viene confrontato con programmi di esercizi "tradizionali", quali ad esempio rinforzo dei muscoli scapolo-omerale e periscapolari, stretching e controllo motorio scapolare e tecniche manuali, nei quali sia volutamente evitata la provocazione del dolore familiare ai pazienti oppure le modalità dell'intervento siano costruite su basi pato-anatomiche.

- **Outcome**

Gli outcome valutati sono il dolore, misurato tramite scale (es. VAS, NRS scale) e funzionalità dell'arto superiore, rilevata tramite test di valutazione e questionari.

- **Setting**

Non sono state imposte restrizioni sul luogo di conduzione e pubblicazione degli studi inclusi.

- **Lingua**

Sono stati inclusi solamente studi riportati in lingua Inglese.

2. STRATEGIE DI RICERCA E FONTI DI INFORMAZIONE

Le strategie di ricerca della letteratura sono state condotte utilizzando medical subject headings (MeSH) e termini liberi relativi alle parole chiave incluse nei domini PICOM. Sono state consultate le banche dati elettroniche MEDLINE, Cochrane CENTRAL Register of Controlled Trials e PEDro. Al fine di assicurare una ricerca esaustiva sono state analizzate le liste bibliografiche dei singoli studi selezionati e ulteriori articoli sull'argomento pubblicati dai singoli autori. L'ultima ricerca è stata effettuata in data 15/03/2019.

La ricerca è stata impostata includendo studi sia quantitativi che qualitativi, senza restrizioni sulla tipologia dei disegni di studio, sulla data e la sede di pubblicazione e condotta unicamente in lingua Inglese. Le strategie di ricerca sono state adattate alla sintassi e alle regole di archiviazione dei termini proprie di ogni database consultato, utilizzando come linea guida i campi del PICO per la formulazione del quesito di ricerca. La tabella dettagliata comprensiva delle parole chiave utilizzate e dei relativi sinonimi e la stringa di ricerca su MEDLINE, sono state inserite in appendice.

3. SELEZIONE DEGLI STUDI ED ESTRAZIONE DEI DATI

Entrambi i processi di selezione degli studi ed estrazione dei dati sono stati condotti dal revisore in modo indipendente. Applicando i criteri sopra menzionati, gli studi potenzialmente rilevanti sono stati selezionati in una prima scrematura attraverso la lettura di titolo e abstract, mentre sono stati esclusi quelli che non rientravano nei criteri. I full text degli articoli inclusi sono stati letti al fine di verificarne l'adeguatezza e le bibliografie riportate in ciascun studio analizzate alla ricerca di ulteriori pubblicazioni rilevanti. L'intero processo è riportato nel dettaglio in una Flow Chart al capitolo "Risultati". I dati estratti dai singoli studi inclusi sono stati inseriti in un'apposita tabella contenente i risultati relativi a Tipo di Studio, Diagnosi, Campione, Misure di Outcome, Intervento e Risultati come previsto dalle linee guida PRISMA Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis Statement.

4. RISCHIO DI BIAS

La qualità metodologica degli studi clinici randomizzati controllati è stata quantificata mediante l'utilizzo della PEDro scale. La scala, sviluppata nel 1999 in base al consenso di esperti, è composta da una lista Delphi di 11 criteri che valutano la potenziale validità interna degli RCT: 1) criteri di eleggibilità specificati; 2) assegnazione randomizzata dei soggetti ai gruppi di studio; 3) occultazione dell'assegnazione dei soggetti; 4) similarità dei gruppi alla baseline; 5) cieco dei soggetti rispetto al trattamento; 6) cieco dei terapisti rispetto al trattamento; 7) cieco dei valutatori rispetto agli obiettivi dello studio; 8) raggiungimento di almeno un obiettivo per più dell'85% dei soggetti; 9) analisi dei dati "intention to treat"; 10) risultati della comparazione dei dati between-group specificati; 11) informazioni sulle misure dell'effetto specificate.

Per ogni criterio soddisfatto pienamente viene attribuito un punto, ad eccezione del criterio 1 pertinente alla validità esterna, arrivando ad un punteggio massimo di 10/10. Il livello di evidenza viene attribuito sulla base dei cut-off proposti da Foley: punteggi da 9 a 10 indicano qualità "excellent", punteggi da 6 a 8 "good", punteggi da 4 a 5 "fair", punteggi <4 "poor" (28).

Per la quantificazione della qualità metodologica delle revisioni sistemiche incluse è stata utilizzata la AMSTAR 2 Checklist riportata in appendice, versione aggiornata della precedente AMSTAR Checklist. A differenza di quest'ultima, si compone di 16 items e non genera un punteggio finale in forma numerica, ma permette di definire come "alta" / "moderata" /

"bassa" / "molto bassa" la qualità di una review basandosi su un processo di valutazione critica al fine di non nascondere le debolezze di specifici domini (29). Lo schema per l'interpretazione delle debolezze riscontrate nell'analisi degli items è riportato di seguito.

Alta – *Nessuna o una debolezza non critica:* la review fornisce un'accurata e comprensiva sintesi dei risultati degli studi disponibili che rispondono al quesito di interesse.

Moderata – *Più di una debolezza non critica:* la review potrebbe fornire un'accurata sintesi dei risultati degli studi disponibili inclusi nella revisione.

Bassa – *Un difetto critico con o senza debolezze non critiche:* la review potrebbe non fornire un'accurata e comprensiva sintesi degli studi disponibili che rispondono al quesito di interesse.

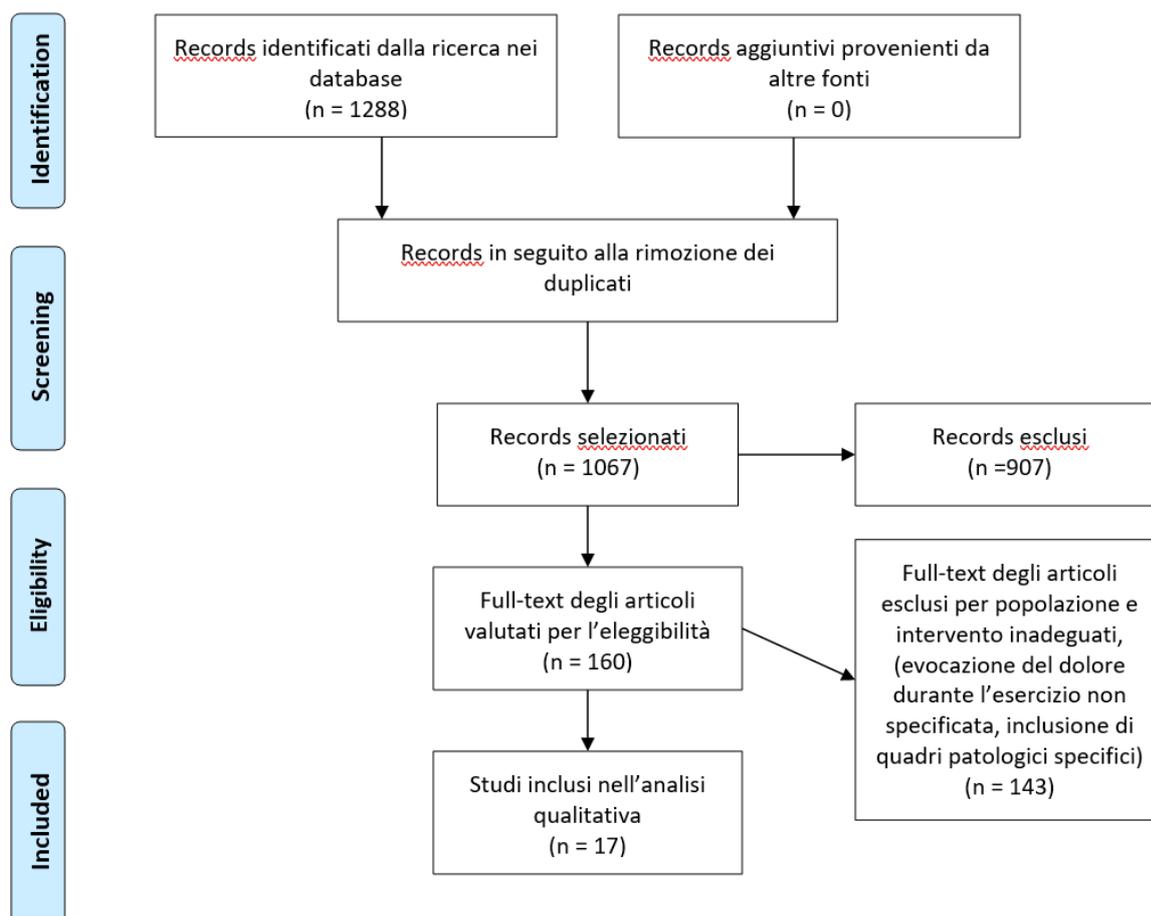
Molto bassa – *Più di un difetto critico con o senza debolezze non critiche:* la review non è affidabile nel fornire un'accurata e comprensiva sintesi degli studi disponibili.

RISULTATI

1. STUDI SELEZIONATI

Come riportato nel diagramma di flusso di selezione degli studi, della ricerca iniziale nei database che identificava 1067 citazioni dopo la rimozione dei duplicati, 160 sono state selezionate per l'analisi successiva e 907 sono state escluse in seguito alla lettura di titolo e abstract. Di questa prima selezione sono stati analizzati i full text disponibili ed esclusi 143 articoli, per inadeguatezza della popolazione e dell'intervento, frequentemente a causa di mancata esplicitazione delle modalità in merito alla tolleranza del dolore durante il trattamento e/o inclusione di soggetti con quadri patologici specifici, frozen shoulder, o post-chirurgici. Dall'analisi delle bibliografie dei singoli studi e dei lavori pubblicati dagli autori sono stati selezionati ed inclusi tre ulteriori citazioni. Al termine del processo di selezione degli studi sono stati prodotti 17 articoli.

Diagramma di flusso



2. QUALITÀ METODOLOGICA

La valutazione della qualità metodologica degli RCT mediante PEDro scale ha prodotto un range di punteggi da un valore minimo di 4/10 a un valore massimo di 8/10, identificando 11 studi con punteggio >6 (“good”), e uno studio con punteggio 4 (“fair”). Le principali fonti di bias riscontrate sono la carenza di cieco dei soggetti e dei terapisti per tutti gli studi e di cieco dei valutatori per 5 studi; 3 sono risultati carenti per analisi intention-to-treat.

Entrambe le revisioni sistematiche, valutate mediante AMSTAR 2 Checklist, sono risultate di qualità metodologica “moderata”, per carenza di esplicitazione di un protocollo, di duplicazione della selezione degli studi inclusi e dell’estrazione dei dati e di informazioni in merito a fonti di finanziamento degli studi inclusi. Una review presenta, inoltre, carenza di informazioni riguardanti potenziali fonti di conflitto di interessi, mentre la seconda mostra carenza di informazioni sulla scelta dei disegni di studio.

PEDro scale per la valutazione della qualità metodologica degli RCT inclusi

	Criteri di eleggibilità	Randomizzazione	Allocazione nascosta	Similarità alla baseline	Cieco dei soggetti	Cieco dei terapisti	Cieco dei valutatori	Follow up adeguato	Intention to treat	Between-group	Misure dell'effetto	TOT
Bateman et al. 2013	Sì	Sì	Sì	Sì	No	No	No	Sì	No	No	No	4/10
Dejaco et al. 2016	Sì	Sì	Sì	Sì	No	No	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	8/10
Geraets et al. 2006	Sì	Sì	Sì	Sì	No	No	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	8/10
Geraets et al. 2005	Sì	Sì	Sì	Sì	No	No	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	8/10
Hallgren et al. 2014	Sì	Sì	Sì	Sì	No	No	Sì	Sì	No	Sì	Sì	7/10
Heron et al. 2017	Sì	Sì	Sì	Sì	No	No	Sì	No	Sì	Sì	Sì	7/10

Holmgren et al. 2012	Sì	Sì	Sì	Sì	No	No	Sì	Sì	No	Sì	Sì	7/10
Ingwersen et al. 2017	Sì	Sì	Sì	Sì	No	No	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	8/10
Kromer et al. 2014	No	Sì	Sì	Sì	No	No	No	Sì	Sì	Sì	Sì	7/10
Littlewood et al. 2015	Sì	Sì	Sì	Sì	No	No	No	No	Sì	Sì	Sì	6/10
Maenhout et al. 2012	Sì	Sì	No	Sì	No	No	No	Sì	Sì	Sì	Sì	6/10
Vallès-Carrascosa et al. 2018	Sì	Sì	Sì	Sì	No	No	No	Sì	Sì	Sì	Sì	7/10

AMSTAR 2 checklist per la valutazione della qualità metodologica delle revisioni sistematiche incluse

	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.	13.	14.	15.	16.	
Frizziero et al. 2014	Sì	No	No	Parz. sì	No	No	Sì	Sì	Sì	No	0	0	Sì	Sì	0	No	Qualità moderata
Littlewood et al. 2015	Sì	No	Sì	Parz. sì	No	No	Sì	Sì	Sì	No	0	0	Sì	Sì	0	Sì	Qualità moderata

3. RISULTATI DEGLI STUDI

Da ciascuno dei 12 studi clinici randomizzati controllati inclusi sono state estratte informazioni relative a: diagnosi della popolazione studiata; caratteristiche dei partecipanti quali numero, età, genere e numero di soggetti persi ai follow up; intervento ed eventuale controllo (tipo, durata, dose, trattamenti concomitanti, livello di dolore concesso); misure di outcome e follow up per dolore e funzione, ed eventuali ulteriori outcome di potenziale interesse. Tutti i dati sono stati raccolti nella tabella di sintesi riportata nel relativo paragrafo, così come per le 2 revisioni sistematiche e i 3 studi non-RCT inclusi.

3.1 STUDI CLINICI RANDOMIZZATI CONTROLLATI

Dei 12 RCT inclusi tre (30) (31) (32) rispondono pienamente al quesito di ricerca, proponendo interventi riabilitativi condotti con strategie time-contingent e confrontandoli con trattamenti pain-contingent; i restanti presentano interventi riabilitativi costituiti da esercizi eccentrici, combinazioni di esercizi eccentrici, concentrici e stretching, terapia manuale e programmi di esercizi ad alti carichi che concedono o inducono volutamente l'evocazione del dolore del paziente, ma che pongono un confronto con trattamenti non esplicitamente pain-free.

Tutti gli studi inclusi presentano popolazioni di soggetti con diagnosi di sindrome da impingement della cuffia dei rotatori o tendinopatia di spalla con decorso cronico e durata dei sintomi superiore a tre mesi, ad eccezione di un solo studio (33), nel quale non viene specificata la durata dei sintomi, ma i soggetti inclusi rientrano tutti in una lista per intervento chirurgico di artroscopia decompressiva subacromiale.

Principali misure di outcome clinicamente rilevanti

Le variabili dolore e funzione, ritenute di primario interesse nella revisione, sono state valutate negli RCT inclusi mediante differenti misure di outcome riportate nella tabella seguente.

Outcome	Misure di outcome	Tot studi
Dolore	Visual Analogue Scale (VAS)	6
	Shoulder Pain Score	1
Funzione	Oxford Shoulder Score (OSS)	1
	Constant-Murley Score	4
	Main complaints instrument	1
	Shoulder Disability Questionnaire (SDQ)	1
	Disability of the Arm, Shoulder and Hand Questionnaire (DASH)	3
Dolore e funzione	Shoulder Pain and Disability Index (SPADI)	3

Altri outcome emersi dall'analisi degli studi sono stati presi in considerazione: ROM attivo e/o passivo valutato in 3 studi mediante goniometro universale o digitale (Halo digital goniometer); forza muscolare in 3 studi mediante dinamometro manuale o digitale; qualità di vita in 4 studi mediante questionario autocompilato EuroQol-5D (EQ-5D) e Short Form-36; coping e catastrofizzazione in 2 studi mediante Pain Coping and Cognition List (PCCL) e Pain Catastrophizing Scale (PCS); paura-evitamento in 2 studi mediante Fear Avoidance Beliefs

Questionnaire (FABQ). Uno studio su una popolazione di soggetti in lista per intervento di artroscopia decompressiva subacromiale, propone come misura di outcome il numero di soggetti sottoposti all'intervento a seguito del trial.

Sintesi dei principali risultati degli RCT inclusi

Autore, anno di pubblicazione	Diagnosi	Campione	Intervento/controllo	Misure di outcome	Risultati
Bateman et al. 2013 (33)	Tendinopatia della cuffia dei rotatori in lista per decompressione subacromiale artroscopica.	<p>N=11 (6M, 5F) Età media: 53,3 Durata dei sintomi: non specificato</p> <p>2 gruppi intervento, 1 gruppo controllo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gruppo concentric rotator cuff strenghtening exercise (CCE) (media anni 53) n=3 - Gruppo eccentric rotator cuff strengthening exercise (ECE) (media anni 52) n=4 - Gruppo controllo (CON) (media anni 55) n=4 <p>Drop-out N=2 (CON n=1, ECE=1)</p>	<p>Due trattamenti al giorno per 8 settimane.</p> <p>Entrambi gli esercizi concentrico ed eccentrico eseguiti in “full can abduction” nel piano scapolare con il pollice rivolto verso l’alto e contro resistenza elastica, al fine di enfatizzare il rinforzo del muscolo sovraspinato. 3 serie da 15 rep, 2 volte al giorno</p> <p>Gruppo CCE: esercizio concentrico di rinforzo sollevando l’arto superiore lentamente da 0° a 90° e riportandolo in posizione neutra con l’ausilio dell’arto controlaterale.</p> <p>Gruppo ECE: esercizio eccentrico di rinforzo abbassando lentamente l’arto superiore da 90° a 0° dopo averlo sollevato con l’arto controlaterale.</p> <p>Gruppo CON: trattamento standard</p> <p>Il dolore non severo era previsto durante gli esercizi nella misura in cui non permanesse oltre un’ora dopo la fine dell’esercizio.</p>	<p>1. Oxford Shoulder Score (OSS) 2. Visual Analogue Scale (VAS)</p> <p>Follow up a 4 e 8 settimane.</p>	<p>No differenze statisticamente rilevanti tra i gruppi sia nella OSS che nella VAS alla baseline, a 4 e a 8 settimane.</p> <p>9 pazienti si sono sottoposti all’intervento pianificato; 2 del gruppo ECE hanno cancellato l’intervento per miglioramento dei sintomi a seguito del trial.</p> <p>La ridotta entità del campione di questo studio non consente conclusioni definitive dai risultati, ma suggerisce che l’esercizio eccentrico potrebbe apportare un beneficio.</p>
Dejaco et al. 2016 (34)	Tendinopatia della cuffia dei rotatori	<p>N=36 (19M,17F) Età media: 49.4</p>	<p>Programma di esercizi domiciliari per 12 settimane e 9 sedute, una a settimana per le prime 6 settimane e 3 nelle 6</p>	<p>Outcome primari: 1. Funzionalità tramite Constant Murley score</p>	<p>1. Significativo incremento del CM score a 26 settimane per entrambi i gruppi (EE: 14.4 points, $P < 0.001$)</p>

		<p>1 gruppo intervento, 1 gruppo controllo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gruppo Isolated Eccentric Exercise (EE): n=20 media anni 50.2 ± 10.8, durata dei sintomi 16.9 ± 16.8 mesi - Gruppo Conventional Exercise (CG): n=16 media anni 48.6 ± 12.3, durata dei sintomi: 23.1 ± 23.8 mesi <p>Drop-out N=2 (EE n=1, CG n=1)</p>	<p>settimane successive per entrambi i gruppi. Serie da 8-15 rep con progressione dei carichi.</p> <p>Gruppo EE: 2 esercizi eccentrici, uno per i rotatori esterni con banda elastica e un'empty-can abduction nel piano scapolare; stretching del piccolo pettorale e cross-body adduction stretch. 2 volte al giorno.</p> <p>Il dolore durante l'esercizio era permesso fino a un punteggio di 5 alla NRS.</p> <p>Gruppo CG: 8 esercizi una volta al giorno. Dumbbell full-can abduction, rotazione interna e esterna a 0° di abduzione con banda elastica, shoulder shrugs, knee push-up, abduzione orizzontale con rotazione esterna da prono, stretching piccolo pettorale e cross-body adduction stretch.</p>	<p>(CM)</p> <p>2. Dolore nelle ADL tramite VAS</p> <p>Outcome secondari:</p> <p>3. Range Of Motion (ROM) tramite goniometro</p> <p>4. Forza isometrica in abduzione a 45° nel piano scapolare tramite dinamometro a mano.</p> <p>Follow up a 6, 12 e 26 settimane.</p>	<p>e CG: 9.8 points, $P < 0.001$), senza differenza significativa tra i due gruppi.</p> <p>Significativo aumento del CM score nel gruppo EE tra 6 e 12 sett e nel gruppo CG tra baseline e 6 sett.</p> <p>2. VAS significativamente diminuita a 26 settimane per entrambi i gruppi (EE: -19.9 mm, $P < 0.001$ e CG: -22.3 mm, $P < 0.0001$), senza differenza significativa tra i due gruppi.</p> <p>Significativa riduzione della VAS nel gruppo EE tra baseline e 6 sett e tra 6 e 12 sett, mentre nessuna differenza significativa nel gruppo CG.</p> <p>Lieve miglioramento degli outcome secondari.</p> <p>Questo studio mostra che un programma di 12 settimane basato su esercizio eccentrico è efficace a 26 settimane, ma non più di un programma di esercizi convenzionali in soggetti con tendinopatia della cuffia dei rotatori.</p>
Geraets et al. 2006 (30)	Problematiche croniche di spalla	<p>N=176</p> <p>Durata dei sintomi > 3 mesi, 78% dei soggetti >6 mesi</p> <p>1 gruppo intervento, 1 gruppo controllo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gruppo behavioural graded exercise therapy (GET) n=87 - Gruppo usual care (UC) n=89 	<p>Programma di massimo 18 sedute di gruppo di un'ora in un periodo di 12 settimane.</p> <p>Gruppo GET: graded activity, time-contingency e operant conditioning.</p> <p>Gruppo UC: informazione,</p>	<p>Outcome primari:</p> <p>1. Main Complaints Instrument: misura della performance delle 3 ADL maggiormente compromesse su una scala ordinale (11</p>	<p>Il gruppo GET ha ottenuto un miglioramento maggiore sia nelle ADL che nel SDQ a 12 e a 52 settimane, ma le differenze sono statisticamente significative solo per la performance delle ADL. Nessuna differenza significativa dei miglioramenti alla EQ-5D.</p>

		Drop-out N=18	raccomandazioni e terapia pain-contingent medica o farmacologica.	<p>punti)</p> <p>2. Shoulder Disability Questionnaire (SDQ)</p> <p>3. Generic health-related quality of life tramite EuroQol-5D (EQ-5D)</p> <p>4. Costi dell'intervento, costi diretti delle cure sanitarie, costi diretti non relativi alle cure sanitarie, costi indiretti.</p> <p>Follow up a 12 e 52 settimane</p>	<p>Il ricorso complessivo alle cure sanitarie durante il periodo di follow up è stato significativamente inferiore nel gruppo GET rispetto al gruppo UC. Il gruppo GET ha avuto un totale di costi maggiore durante il periodo di trattamento e inferiore durante il periodo di follow up rispetto al gruppo UC.</p> <p>Dallo studio si evince l'efficacia dell'intervento GET nel ripristino della qualità delle attività di vita quotidiana in soggetti con problematiche croniche di spalla anche a lungo termine e la possibile prevenzione di trattamenti più intensivi ed espansivi.</p>
Geraets et al. 2005 (35)	Problematiche croniche di spalla	<p>N=176</p> <p>Durata dei sintomi > 3 mesi, 78% dei soggetti >6 mesi</p> <p>1 gruppo intervento, 1 gruppo controllo:</p> <p>- Gruppo behavioural graded exercise therapy (GET) n=87</p> <p>- Gruppo usual care (UC) n=89</p> <p>Drop-out N=18</p>	<p>Programma di massimo 18 sedute di gruppo di un'ora in un periodo di 12 settimane.</p> <p>Gruppo GET: graded activity, time-contingency e operant conditioning.</p> <p>Gruppo UC: informazione, raccomandazioni e terapia pain-contingent medica o farmacologica.</p>	<p>Outcome primari:</p> <p>1. Main Complaints Instrument: misura della performance delle 3 ADL maggiormente compromesse su una scala ordinale (11 punti)</p> <p>2. Shoulder Disability Questionnaire (SDQ)</p> <p>Outcome secondari:</p> <p>Stato di patologia percepito (scala ordinale di 8 punti), dolore di spalla</p>	<p>Il gruppo GET ha ottenuto un miglioramento maggiore in entrambi gli outcome primari a 12 e a 52 settimane, ma le differenze sono statisticamente significative solo per Main Complaints Instruments.</p> <p>Gli outcome secondari hanno mostrato maggiori miglioramenti nel gruppo GET, ma solo le differenze tra i gruppi per catastrofizzazione hanno raggiunto significatività statistica.</p> <p>Dallo studio si evince l'efficacia dell'intervento GET nel ripristino della qualità delle attività di vita</p>

				<p>(Shoulder Pain Score SPS), stato di generica qualità di vita relativa alla salute (EuroQol-5D), coping, catastrofizzazione (Pain Coping and Cognition List PCCL), chinesiofobia (Tampa Scale of Kinesophobia TSK-DV), paura-evitamento (Fear-Avoidance Beliefs Questionnaire (FABQ-DV).</p> <p>Follow up a 12 e 52 settimane</p>	<p>quotidiana in soggetti con problematiche croniche di spalla anche a lungo termine, nonostante il beneficio sia limitato. La GET sembra avere un effetto positivo sulla catastrofizzazione in pazienti con problematiche croniche di spalla.</p>
<p>Hallgren et al. 2014 (31)</p>	<p>Dolore subacromiale in lista per decompressione subacromiale artroscopica</p>	<p>N=97 (61M, 36F) Età media: 52</p> <p>1 gruppo caso, 1 gruppo controllo:</p> <p>- Gruppo Specific Exercise SE: n=51 (37M, 14F) media anni 52, durata dei sintomi 24 (6-120) mesi</p> <p>- Gruppo Control Exercise CE: n=46 (24M, 22F) media anni 52, durata dei sintomi 12 (6-156) mesi</p> <p>Drop-out: 2 (1 SE, 1 CE)</p>	<p>Programma di esercizi domiciliare per la durata di 3 mesi, comprensivo di 7 sedute fisioterapiche per entrambi i gruppi.</p> <p>Gruppo Specific Exercise: esercizi eccentrici per la cuffia dei rotatori e combinazione di esercizi concentrici ed eccentrici per gli stabilizzatori scapolari con progressione del carico con pesi ed elastici da eseguire con dolore pari a 5 su scala 0-10.</p> <p>3 serie da 15 rep per 2 volte al giorno.</p> <p>Gruppo Control Exercise: 6 movimenti attivi e stretching per collo e spalla senza carico o progressione, da eseguire senza dolore.</p>	<p>Outcome primari:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Constant Murley score (C-M score) 2. Numero di pazienti operati <p>Outcome secondari:</p> <ol style="list-style-type: none"> 3. Disability of the Arm, Shoulder and Hand questionnaire (DASH) Score. 4. Visual Analogue Scale (VAS) per dolore a riposo, durante le attività e di notte. 5. Health related quality of life tramite EuroQol Instrument (EQ-5D e EQ VAS) 	<p>Entrambi i gruppi hanno ottenuto miglioramenti significativi tra 3 mesi e 1 anno al C-M score e negli outcome secondari. Un numero significativamente maggiore ($p<0.0001$) di pazienti del gruppo controllo (63%) si è sottoposto a intervento rispetto al gruppo specific exercise (24%).</p> <p>Il programma di esercizi specifici è efficace nel breve termine e riduce il ricorso alla chirurgia. I risultati ottenuti si mantengono e migliorano ulteriormente a 1 anno. Pazienti con lesioni a tutto spessore della cuffia dei rotatori e con basso punteggio alla C-M alla baseline hanno maggiore</p>

				Follow up a 3 mesi e a 1 anno	probabilità di ricorrere alla chirurgia.
Heron et al. 2017 (36)	Tendinopatia della cuffia dei rotatori/sindrome da impingement subacromiale	N=120 (71M, 49F) Età media: 49.9 Durata dei sintomi: 3 mesi-1anno (n=78), >1anno (N=42) 3 gruppi paralleli: - Gruppo Open Chain (OC): n=40 (24M, 16F) età media 50.4 - Gruppo Closed Chain (CC) n=40 (22M, 18F) età media 49.8 - Gruppo Range Of Movement (ROM) n=40 (25M, 15F) età media 49.5 Drop-out: 38 (19 CC, 10 OC, 9 ROM)	Esercizi domiciliari per tutti i gruppi: 3 serie di 10 ripetizioni due volte al giorno e stretching capsulare; 3 sedute in 6 settimane per la progressione dei carichi. Il dolore è concesso all'interno dell'esercizio nella misura in cui non risulti in una riduzione di funzione o permanga più forte oltre un'ora dalla fine del trattamento. Gruppo OC: rotazione esterna e interna, abduzione 30°-90° con resistenza elastica. Gruppo CC: double-arm wall press-up, four points kneeling press up, chair push up. Gruppo ROM: abduzione, rotazione interna ed esterna in progressione da passivi ad attivi contro gravità.	Outcome primario: 1. Shoulder Pain and Disability Index (SPADI) score. 2. Proporzione di pazienti con Minimally Clinically Important Change (MCIC) nei sintomi. Follow up a 6 settimane dall'inizio del trattamento.	Tutti i gruppi mostrano significatività statistica della riduzione nello SPADI score a 6 settimane. Nessuna differenza nella proporzione di pazienti con MCIC nello SPADI score. 10% dei pazienti nel gruppo ROM ha riportato un peggioramento dei sintomi clinicamente significativo. Il contenuto del programma di esercizi non sembra influenzare l'outcome.
Holmgren et al. 2012 (37)	Sindrome da impingement subacromiale	N=102 (66M, 36F) Età media: 52 1 gruppo caso, 1 gruppo controllo: - Gruppo Specific Exercise: n=51 (37M, 14F) età media 52, durata dei sintomi 24 (6-120) mesi - Gruppo Control Exercise:	Esercizi domiciliari 1-2 volte al giorno per 12 settimane e 7 sedute fisioterapiche per entrambi i gruppi. Gruppo specific exercise: esercizi di rinforzo eccentrici per la cuffia dei rotatori, concentrici/eccentrici per gli stabilizzatori scapolari e stretching della capsula posteriore con attenzione alla correzione della postura. 3 serie da 15 rep per 2 volte al giorno e	Outcome primario: 1. Constant-Murley Shoulder assessment score (C-M) Outcome secondari: 2. Disability of the arm, Shoulder and Hand score (DASH) 3. Visual Analogue Scale (VAS) per dolore	Il gruppo specific exercise ha ottenuto un miglioramento significativamente maggiore al C-M score (differenza media tra i gruppi: 15 punti), al DASH score (differenza media tra i gruppi: 8 punti) e alla VAS per dolore notturno (differenza media tra i gruppi: 20 punti). Il EQ-5D è risultato significativamente più alto

		<p>n=46 (24M, 22F) età media 52, durata dei sintomi 12 (6-156) mesi</p> <p>Drop-out: 0</p>	<p>carico progressivo con pesi ed elastici eseguite con dolore raccomandato non superiore a 5/10.</p> <p>Gruppo control exercise: 6 esercizi aspecifici di mobilizzazione attiva per collo e spalla senza carichi esterni (10 volte per ogni movimento) e stretching trapezio superiore e grande pettorale (3 rep, 2 volte al giorno).</p>	<p>a riposo, durante le attività e di notte.</p> <p>4. Health related quality of life tramite EuroQol Instrument (EQ-5D e EQ VAS)</p> <p>Follow up a 3 mesi dall'inizio del trattamento.</p>	<p>($P<0.001$) nel gruppo specific exercise (differenza media tra i gruppi: 0.09). Nessuna differenza significativa tra i gruppi al EQ-VAS ($P=0.15$).</p> <p>Il programma di esercizi specifici proposto è efficace nella riduzione del dolore e nel miglioramento della funzionalità della spalla in pazienti con sindrome da impingement subacromiale persistente e riduce il ricorso all'intervento nei tre mesi monitorati nello studio.</p>
<p>Ingwersen et al. 2017 (38)</p>	<p>Tendinopatia della cuffia dei rotatori</p>	<p>N=100 (54M, 46F) Età media: 46</p> <p>1 gruppo caso, 1 gruppo controllo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gruppo Progressive High-Load Exercise (PHLE): n=49 (30M, 19F) età media 45.7, durata dei sintomi 12 (3-180) mesi - Gruppo Low-Load Exercise (LLE): n=51 (24M, 27F) età media 46.5, durata dei sintomi 12 (3-180) mesi <p>Drop-out: 5 (4 PHLE, 1 LLE)</p>	<p>Stessa tipologia di esercizi domiciliari (3 volte a settimana) per entrambi i gruppi: 2 esercizi per gli stabilizzatori scapolari, 2 per la cuffia dei rotatori e 2 esercizi di mobilità per la cuffia dei rotatori e il complesso scapolo-toracico.</p> <p>5 sedute di esercizi supervisionati nell'arco di 9 settimane.</p> <p>Gruppo PHLE: incremento graduale del carico da 15 rep max nella prima settimana a 6 rep max alle settimane 9-12 con dolore percepito non oltre 5/10.</p> <p>Gruppo LLE: 20-25 rep max dalla prima all'ultima settimana di trattamento.</p>	<p>Outcome primario:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Disability of the arm, Shoulder and Hand score (DASH) alla baseline e a 12 settimane. <p>Outcome secondari:</p> <ol style="list-style-type: none"> 2. DASH a 1,4,6,9 settimane. 3. Visual Analogue Scale (VAS) per dolore a riposo, nelle attività generali, di notte e nelle 24h precedenti. 4. Contrazione isometrica massima (IsoForce Dynamometer EVO2; Medical Device Solutions AG). 5. ROM attivo/passivo 	<p>Nessuna differenza significativa tra i gruppi nel DASH score né negli outcome secondari. Entrambi i gruppi hanno avuto un generale miglioramento nel DASH, nel dolore e nella forza, ma non per il dolore a riposo e un aumento del ROM solo per alcuni movimenti.</p> <p>I risultati nel gruppo PHLE erano superiori, ma non significativi, rispetto al gruppo LLE tra chi aveva ricevuto un'infiltrazione di corticosteroidi.</p> <p>Gli effetti dell'esercizio ad alti carichi non sono superiori a quelli di esercizi tradizionali a bassi carichi in pazienti con tendinopatia della cuffia dei rotatori. La scelta del tipo di</p>

				(HALO digital goniometer; HALO Medical Devices) per scaption e rotazione interna/esterna. Follow up outcome primario 12 settimane	esercizio può essere basata sulle preferenze del paziente.
Kromer et al. 2014 (39)	Sindrome da conflitto subacromiale	N=90 (44M, 46F) Età media: 51.8 Durata dei sintomi: 33.9 ± 42.8 settimane 1 gruppo caso, 1 gruppo controllo: - Gruppo Individualized Manual Physiotherapy (IMPT): n=46 (24M, 22F) età media 50.1 - Gruppo Individualized Exercise Protocol (IEP) n=44 (20M, 24F) Drop-out: 1 IEP	10 sedute fisioterapiche (2 a settimana) in 5 settimane e solo esercizio domiciliare nelle successive 7 settimane (2-5 volte a settimana, 2-3 serie da 10-20 rep con carico progressivo) Gruppo IMPT: terapia manuale individualizzata sulla base della valutazione del paziente indirizzata a spalla, cingolo scapolare, rachide cervicale e toracico ed esercizio terapeutico (IEP). Gruppo IEP: protocollo standard di esercizi volti a recuperare deficit di forza, mobilità o coordinazione della cuffia dei rotatori e del cingolo scapolare e a centrare la testa omerale nella fossa glenoidea durante i movimenti attivi. (esercizi di rinforzo e stretching per il cingolo scapolare e rachide cervicale e toracico). Dolore percepito all'interno dell'esercizio non superiore a 4/10.	Outcome primari: 1. Shoulder Pain and Disability Index (SPADI). 2. Patient's Global Impression of Change (PGIC). Outcome secondari: 3. Generic Patient Specific Scale (GPSS) 4. Capacità di eseguire le 3 attività più difficili tramite Visual Numeric Rating Scale (VNRS) di 11 punti. 5. Fear Avoidance Beliefs Questionnaire (FABQ) modificata e Pain Catastrophizing Scale (PCS). Follow up a 5, 12 e 52 settimane dall'inizio del trattamento.	A un anno entrambi i gruppi sono migliorati allo SPADI score e al GPSS. L'allocatione nei gruppi non ha influenzato significativamente il risultato delle misure di outcome ($p=0.38$). Il PGIC è migliorato per entrambi i gruppi, senza differenze significative tra i gruppi. Entrambi i gruppi hanno avuto beneficio a un anno, senza differenze significative tra i gruppi in nessun outcome. Dallo studio si evince l'assenza di ulteriore beneficio apportato dall'integrazione della terapia manuale.
Littlewood et al. 2015 (40)	Tendinopatia della cuffia dei rotatori	N=86 (43M, 43F) Età media: 54.7	Gruppo caso: un esercizio singolo domiciliare su un piano di movimento che non provochi un dolore eccessivo,	Outcome primario: 1. Shoulder Pain And Disability Index (SPADI)	Entrambi I gruppi mostrano miglioramento statisticamente e clinicamente significativo nello

		<p>1 gruppo caso, 1 gruppo controllo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gruppo Self-Managed Loaded Exercise: n=42 (17M, 25F) età media 53.8, durata dei sintomi 11.7 (3-78) mesi - Gruppo Usual Therapy: n=44 (26M, 18F) età media 55.6, durata dei sintomi 17.5 (3-120) mesi <p>Drop-out: 44 (22 gruppo caso, 22 gruppo controllo)</p>	<p>prima isometrico, poi isotonico; carico in progressione attraverso gravità, resistenza elastica o peso per 3 serie di 10-15 rep, 2 volte al giorno.</p> <p>Il dolore deve essere percepito nella misura in cui non permanga dopo la fine dell'esercizio.</p> <p>Gruppo controllo: serie di interventi che include informazione, stretching, esercizio, terapia manuale, massaggio, agopuntura, elettroterapie, infiltrazioni di cortisone a discrezione del fisioterapista.</p>	<p>Outcome secondari:</p> <ol style="list-style-type: none"> 2. Short Form-36 3. Patient Specific Functional Scale <p>Follow up a 3-6-12 mesi.</p>	<p>SPADI in tutti i follow up, ma nessuna differenza significativa tra i gruppi in tutti gli outcome.</p> <p>Un programma autogestito basato su un solo esercizio sembra comparabile ad un trattamento fisioterapico tradizionale.</p>
<p>Maenhout et al. 2012 (41)</p>	<p>Impingement subacromiale</p>	<p>N=61 (25M, 36F) Età media: 40 Durata dei sintomi: >3 mesi</p> <p>1 gruppo caso, 1 gruppo controllo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gruppo Traditional Rotator Cuff Training + Heavy Load Eccentric Training (TT+ET): n=31 (15M, 16F) età media 40.2 - Gruppo Traditional Rotator Cuff Training (TT): n=30 (10M, 20F) età media 39.4 <p>Drop-out: 10 (4 TT+ET, 6 TT)</p>	<p>12 settimane di trattamento.</p> <p>Gruppo TT: 2 esercizi di rinforzo domiciliari per la cuffia dei rotatori (rotazione interna/esterna) contro resistenza elastica progressiva. 1 volta al giorno per 3 serie di 10 rep (6"/rep: 2" fase concentrica, 2" isometrica, 2" eccentrica).</p> <p>Gruppo TT+ET: esercizi del gruppo TT + un esercizio eccentrico ad alto carico. Fase eccentrica in full can abduction nel piano scapolare eseguita con manubrio e dolore percepito max 5/10. 3 serie di 15 rep, 2 volte al giorno.</p>	<p>Outcome:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Forza isometrica in abduzione a 0°, 45°, 90°, rotazione interna/esterna. 2. Shoulder Pain And Disability Index (SPADI) 3. Percezione soggettiva di miglioramento. <p>Follow up a 6 e 12 settimane.</p>	<p>Entrambi i gruppi mostrano un aumento significativo della forza isometrica in abduzione a 0° e 45° e rotazione esterna ($P<0.001$), in rotazione interna ($P<0.038$), ma nessuna differenza significativa tra i gruppi. La forza isometrica a 90° di abduzione è aumentata significativamente nel gruppo TT+ET a 12 settimane (Mean difference=14.7N (19.7), $P<0.001$, within-group effect size = 6.2). In entrambi i gruppi lo SPADI score è migliorato significativamente ($P<0.001$), ma senza differenze significative tra i gruppi. Nessuna differenza nella percezione soggettiva di miglioramento tra i due gruppi a 6 e 12 settimane.</p> <p>Un programma di esercizi</p>

					tradizionali per la cuffia dei rotatori si 12 settimane in combinazione a 9 sedute fisioterapiche è efficace nell'incrementare la forza isometrica e nel ridurre dolore e disabilità in pazienti con impingement subacromiale. Aggiungere esercizio eccentrico ad alti carichi apporta maggior incremento della forza isometrica in abduzione a 90°.
Vallès-Carrascosa et al. 2018 (32)	Sindrome subacromiale	N=22 (10M, 12F) Età media: 59 1 gruppo caso, 1 gruppo controllo: - Gruppo Painfull Eccetric Exercise (PEE): n=11 (7M, 4F) età media 60, durata dei sintomi 8 (5-13) mesi - Gruppo Not-Painfull Eccentric Exercise (NPEE): n=11 (3M, 8F) età media 57, durata dei sintomi 12 (6-18) mesi Drop-out: 0	Durata trattamento: 4 settimane. Frequenza: 5 volte a settimana. Esercizi eccentrici per la cuffia dei rotatori (sovraspinato, rotatori interni/esterni), stabilizzatori scapolari (dynamic hug ex., inferior glide ex.) (3 serie di 10 rep) e stretching del trapezio superiore (30", 3 rep). Gruppo PEE: dolore percepito durante l'esercizio max 40mm VAS. Gruppo NPEE: nessun dolore percepito durante l'esercizio (VAS=0).	Outcome primari: 1. Dolore tramite Visual Analogue Scale (VAS) 2. ROM attivo glenomeroale tramite goniometro universale Outcome secondario: 3. Funzionalità tramite Constant-Murley Score (CMS) Follow up a 4 settimane (giorno successivo all'ultima seduta).	Entrambi i gruppi sono migliorati significativamente alla VAS ($P<0.01$), alla CMS ($P<0.01$) e all'AROM ($P<0.05$), senza differenze significative tra i gruppi ($P>0.05$). Lo studio suggerisce che il programma di esercizi eccentrici proposto è ugualmente efficace se eseguito con o senza dolore in soggetti con sindrome subacromiale.

Descrizione degli interventi

Dalla tabella di sintesi emerge una prevalenza di interventi costituiti da esercizio terapeutico per un totale di 11 studi, mentre un solo studio propone terapia manuale (39). I programmi di esercizio proposti sono vari e differiscono per tipologia, durata e posologia. La quasi totalità degli interventi si basa sull'esecuzione domiciliare degli esercizi o su una combinazione di esercizi domiciliari e supervisionati. 5 studi propongono programmi di esercizio eccentrico (33) (34) (31) (37) (32) , 2 studi programmi di esercizi ad alti carichi (38) (41), 2 studi una combinazione di esercizi isometrici, concentrici ed eccentrici (31) (37), uno studio un confronto tra catena cinetica aperta e catena cinetica chiusa (36).

Geraets et al. (2005) attraverso due gruppi di soggetti pongono un confronto tra un programma di esercizio terapeutico ("behavioural graded exercise therapy") di 12 settimane, impostato secondo i principi di graded activity, time contingency e operant conditioning, e un programma di intervento standard ("usual care") costituito da informazione, raccomandazioni e terapia pain-contingent. L'obiettivo primario era incrementare la performance delle attività di vita quotidiana preferite dai soggetti senza attribuire importanza all'esperienza dolorosa.

Geraets et al. (2006) propone lo stesso studio pubblicato nel 2005 con l'obiettivo di valutare come ulteriori outcome i costi dell'intervento, i costi diretti/indiretti delle cure sanitarie e altri costi indiretti sia del periodo di trattamento di 12 settimane che del periodo di follow up di 52 settimane.

Valles et al. (2018) hanno proposto a due gruppi di intervento lo stesso programma di esercizi eccentrici di 4 settimane, eseguito con dolore per il gruppo "Painfull Eccentric Exercise" PEE e senza dolore per il gruppo "Not-Painfull Eccentric Exercise". L'intervento consisteva in esercizi per i muscoli della cuffia dei rotatori, stabilizzatori scapolari (dynamic hug exercise, inferior glide exercise) e stretching del trapezio superiore, da eseguire 5 volte a settimana, 3 serie di 10 ripetizioni per esercizio, 3 ripetizioni di 30" per lo stretching.

Littlewood et al. (2015) propongono un singolo esercizio domiciliare autogestito prescritto dal fisioterapista. La spalla interessata veniva esercitata contro gravità, resistenza elastica, o peso per 3 serie di 10-15 ripetizioni, 2 volte al giorno. La posologia dell'esercizio era guidata dalla risposta sintomatica del soggetto, imponendo l'evocazione del dolore durante l'esercizio nella misura in cui non permanesse con intensità più alta al termine della sessione. L'esercizio veniva eseguito nella direzione di movimento che non provocasse un dolore eccessivo, dapprima

isometrico e a seguire isotonico con progressione dei carichi. Il gruppo controllo veniva sottoposto a una serie di interventi tradizionali.

Holmgren et al. (2012) propongono un intervento di 3 mesi con esercizi eccentrici per la cuffia dei rotatori (sovraspinato, infraspinato, piccolo rotondo) e una combinazione di esercizi concentrici ed eccentrici per gli stabilizzatori scapolari (trapezio medio e inferiore, romboidi e dentato anteriore) con progressione dei carichi ed evocazione del dolore a un valore massimo di 5 su scala 0-10. Ogni esercizio veniva eseguito per 3 serie di 15 ripetizioni, 2 volte al giorno. Il gruppo controllo eseguiva 6 movimenti attivi per collo e spalla senza alcun carico o progressione e in assenza di dolore: abduzione di spalla, retrazione ed elevazione, retrazione del collo, stretching del trapezio superiore e del grande pettorale.

Hallgren et al. (2014) hanno riproposto l'intervento di *Holmgren et al.* con l'obiettivo di investigarne gli effetti nel lungo periodo con un follow a 1 anno dal trattamento.

Bateman et al. (2013) propongono un intervento di 8 settimane basato su un solo esercizio per due gruppi intervento, eseguito in modalità concentrica per il gruppo "Concentric Rotator Cuff Strenghtening Exercise" CCE ed eccentrica per il gruppo "Eccentric Rotator Cuff Strenghtening Exercise" ECE, ed un trattamento standard per il gruppo controllo CON. I soggetti inclusi erano tutti in lista per l'intervento di decompressione acromiale artroscopica. L'esercizio consiste in full can abduction nel piano scapolare con pollice rivolto verso l'alto contro resistenza elastica, al fine di enfatizzare il rinforzo del muscolo sovraspinato. Il gruppo CCE era istruito a sollevare l'arto lentamente da 0° a 90° e a riportarlo alla posizione di partenza con l'ausilio dell'arto controlaterale; il gruppo ECE sollevava l'arto alla posizione di partenza di 90° con l'ausilio dell'arto controlaterale e lo riportava lentamente a 0°. Gli esercizi venivano eseguiti per 3 serie di 15 ripetizioni, 2 volte al giorno con evocazione del dolore nella misura in cui non permanesse più intenso oltre un'ora dal termine della sessione.

Dejaco et al. (2016) propongono un confronto tra un programma di esercizi eccentrici di 12 settimane e un programma di esercizi convenzionali. Il gruppo "Isolated Eccentric Exercise" EE eseguiva due esercizi eccentrici: 1) rinforzo dei rotatori esterni in posizione supina eseguendo un'intrarotazione lenta a 6-8 s/rep da 90° di abduzione e braccio extraruotato con elastico fissato al piede omolaterale e tensionato mediante l'estensione del ginocchio; 2) full can abduction nel piano scapolare, abbassando l'arto a una velocità di 6-8 s/rep. Il gruppo controllo eseguiva 8 esercizi: full can abduction nel piano scapolare con manubrio, rotazione

esterna/interna a 0° di abduzione con elastico, shoulder shrugs, push-up sulle ginocchia, abduzione orizzontale con extrarotazione da prono, stretching per piccolo pettorale e cross-body adduction stretch. Inizialmente venivano eseguite serie da 8 ripetizioni progredendo fino a un massimo di 15 con aumento dei carichi e dolore durante l'esercizio a un massimo di 5/10 NRS.

Maenhout et al. (2012) nel loro studio si pongono come obiettivo la valutazione degli effetti dell'inserimento di esercizi eccentrici ad alto carico in un programma riabilitativo standard di 12 settimane. L'intervento consisteva in due esercizi tradizionali di rinforzo della cuffia dei rotatori (rotazione interna/esterna) con resistenza elastica a una velocità di 6"/rep (2" fase concentrica, 2" fase isometrica, 3" fase eccentrica) per entrambi i gruppi; il gruppo intervento eseguiva in aggiunta un esercizio di full can abduction con pollice rivolto verso l'alto nel piano scapolare con peso. Ogni esercizio veniva eseguito per 3 serie di 15 ripetizioni, 2 volte al giorno e la fase eccentrica a una velocità di 5"/rep con carico dosato in base a tre condizioni prestabilite: 1) nell'ultima serie il soggetto doveva percepire un dolore maggiore del dolore a riposo, ma non superiore a 5/10 VAS; 2) il dolore dopo l'esercizio non doveva permanere la mattina seguente; 3) il dolore non doveva aumentare nei giorni successivi.

Ingwesen et al. (2017) pongono un confronto tra un programma di esercizi ad alti carichi e uno a bassi carichi della durata di 9 settimane. Entrambi i gruppi eseguivano la stessa tipologia di esercizi: 2 esercizi per gli stabilizzatori scapolari, 2 per i muscoli della cuffia dei rotatori e 2 esercizi di mobilità per la cuffia dei rotatori e per il complesso scapolo-toracico. Per il gruppo "Progressive High-Load Exercise" PHLE la progressione dei carichi consisteva in un aumento di ripetizioni da 15 nella prima settimana a 6 nelle settimane 9-12 con dolore massimo percepito 50 mm VAS; il gruppo controllo eseguiva 20-25 ripetizioni.

Heron et al. (2017) propongono tre tipologie di esercizio (catena cinetica aperta, catena cinetica chiusa e mobilizzazione) a confronto in un programma della durata di 6 settimane. Il gruppo "Open Chain Resisted Exercise" OC eseguiva rotazione interna/esterna e abduzione con resistenza elastica; il gruppo "Closed Chain Exercise" CC eseguiva esercizi per attivare la cuffia dei rotatori (double-arm wall press up, press up sulle ginocchia e chair stand-up); il gruppo "Range Of Movement Exercises" ROM eseguiva esercizi di mobilizzazione passiva e attiva contro gravità (abduzione e rotazione interna/esterna). Tutti i soggetti erano istruiti ad eseguire 3 serie da 10 ripetizioni, 2 volte al giorno con dolore nella misura in cui non inducesse una

riduzione significativa della funzione e non permanesse più intenso oltre un'ora dal termine della sessione.

Kromer et al. 2014 proponeva un confronto tra una combinazione di esercizio e terapia manuale con solo esercizio della durata di 12 settimane. Il gruppo "Individualized Manual Physiotherapy" IMPT in aggiunta a esercizi di stretching e di rinforzo per spalla, cingolo scapolare, rachide cervicale e toracico, riceveva tecniche manuali di mobilizzazione per le restrizioni articolari, muscolari o neurali dell'articolazione glomerale, del cingolo scapolare, del rachide cervicale e toracico. La durata delle tecniche era di 20-30" con progressione nel tempo e dolore massimo 4/10 VAS, mentre gli esercizi erano eseguiti per 2-3 serie di 10-20 ripetizioni con carico progressivo in 2 sessioni supervisionate a settimana e 2-5 sessioni domiciliari a settimana.

3.2 ALTRI DISEGNI DI STUDIO INCLUSI

Oltre agli RCT appena descritti sono emerse dalla ricerca nei database due revisioni sistematiche, un case series, un sigle-subject research design e uno studio pilota i cui dati sono stati estratti e raccolti nella tabella sottostante.

Revisioni sistematiche

Entrambe le revisioni sistematiche comprendono tra i criteri d'inclusione popolazioni di soggetti con diagnosi di tendinopatia della cuffia dei rotatori o sinonimi, sottoposti ad interventi riabilitativi costituiti da esercizio terapeutico e considerano come misure di outcome almeno dolore e funzione.

Frizziero et al. (2014) nella loro revisione considerano popolazioni di intervento con diagnosi di tendinopatie in più distretti corporei, tra i quali rientra la spalla (muscolo sovraspinato), e programmi di esercizio eccentrico (EE). Per ogni distretto corporeo sono stati estratti i dati relativi al confronto dell'EE con esercizio concentrico e altri tipi di intervento emersi dalla ricerca, e alle modalità di esecuzione, di applicazione dei carichi e di tolleranza del dolore durante l'esercizio. Della ricerca originaria che identificava 415 citazioni è stato prodotto attraverso le varie fasi di selezione un numero finale di 56 studi inclusi nella review.

Littlewood et al. (2015) hanno condotto una revisione degli RCT presenti in letteratura che propongono interventi riabilitativi costituiti da programmi di esercizi per la cuffia dei rotatori. Sono stati estratti i dati relativi alle misure di outcome, ai fattori contestuali e ai fattori soggettivi, al tipo di esercizio (home-based vs clinic-based), ai contenuti dei programmi di esercizio e ai parametri di dosaggio dell'esercizio (ripetizioni, serie, frequenza). La ricerca originaria ha prodotto 1257 citazioni, di cui 14 sono stati inclusi nella review in seguito al processo di selezione.

Studi clinici non-RCT

De Mey et al. (2012) propongono un case series dove l'intervento era costituito da un programma domiciliare di esercizi per i muscoli scapolari della durata di 6 settimane. I soggetti eseguivano 4 esercizi: 1) estensione da prono partendo da 90° di flessione anteriore a rotazione neutra; 2) flessione anteriore in decubito laterale fino a 90°; 3) rotazione esterna in decubito laterale con gomito flesso a 90°; 4) abduzione orizzontale da prono con rotazione esterna partendo da 90° di flessione anteriore. Ogni esercizio veniva eseguito per 3 serie di 10 ripetizioni con evocazione del dolore non superiore a 5/10 VAS e con remissione completa al termine dell'esercizio.

Bernhardsson et al. (2010) propongono un single-subject research design nel quale viene valutata l'efficacia di un programma di esercizi della durata di 12 settimane. I partecipanti eseguivano 5 esercizi, di cui 2 esercizi di warm-up e stabilizzazione scapolare (shoulder shrug e retrazione scapolare), un esercizio di stretching del trapezio superiore e due esercizi di rinforzo eccentrico per i muscoli sovraspinato e infraspinato. Ogni esercizio veniva eseguito per 3 serie di 15 ripetizioni, 2 volte al giorno con evocazione del dolore non superiore a 5 su scala 0-10.

Jonsson et al. (2005) propongono uno studio pilota nel quale viene valutata l'efficacia di un programma di esercizio eccentrico della durata di 12 settimane, finalizzato ad enfatizzare l'attivazione dei muscoli sovraspinato e deltoide. Attraverso l'ausilio di un dispositivo a pulegge (Ulla-sling), l'arto superiore veniva elevato nel piano scapolare passivamente fino alla posizione di partenza e successivamente abbassato attivamente dal paziente a bassa velocità. L'esercizio veniva eseguito per 3 serie di 15 ripetizioni, 2 volte al giorno con evocazione del dolore mediante aumento progressivo del carico.

Sintesi delle revisioni sistematiche incluse

Autore, anno di pubblicazione	Obiettivo	Materiali e metodi	Risultati
<p>Frizziero et al. 2014 (42)</p>	<p>Aggiornare le evidenze a supporto dell'esercizio eccentrico nei disordini muscoloscheletrici degli sportivi, come tendinopatie achilleanche, patellari e del sovraspinato, epicondilite laterale, adductor related groin pain, rotture del crociato anteriore e lesioni muscolari degli hamstring.</p>	<p>Banche dati: PubMed, Web of Science, PEDro, EBM, National Guidance, Cochrane, Scopus, Google Scholar</p> <p>Criteria d'inclusione: - Pubblicazioni in inglese. - RCT su popolazione adulta con diagnosi di tendinopatia achilleanca, patellare o del sovraspinato, epicondilite laterale, adductor related groin pain, rotture del crociato anteriore o lesioni hamstrings. - Trattamento con esercizio eccentrico, singolo o associato ad altri trattamenti.</p> <p>Criteria d'esclusione: Studi che non soddisfano i criteri d'inclusione.</p> <p>Misure di outcome: - dolore - funzione - soddisfazione del paziente - ritorno allo sport</p>	<p>L'EE è ampiamente utilizzato con beneficio nella riabilitazione delle tendinopatie achilleanche e patellari.</p> <p>Nonostante le poche evidenze, EE sembra promettente anche nella gestione di tendinopatie in altri distretti come tendine del sovraspinato e epicondilo laterale.</p> <p>Riguardo all'evocazione del dolore durante l'esercizio le evidenze sono inconsistenti; l'EE eccentrico è solitamente prescritto con dolore, anche se l'unico RCT che compara l'esercizio doloroso e l'esercizio painfree non fornisce una conclusione in merito.</p>
<p>Littlewood et al. 2015 (43)</p>	<p>Identificare e sintetizzare i dati pubblicati relativi all'utilizzo dell'esercizio per la cuffia dei rotatori, comparando i differenti fattori contestuali e i parametri di prescrizione dei programmi di esercizi.</p>	<p>Banche dati: AMED, CINAHL, Cochrane, Central Register of Controlled Trial, MEDLINE, PEDro, SPORTDiscus</p> <p>Criteria d'inclusione: - Popolazione con tendinopatia dei rotatori o sinonimi - Intervento tramite qualsiasi tipo di</p>	<p>Nonostante i dati siano limitati ed eterogenei, emerge l'importanza dell'esercizio con resistenza, ma non è chiaro il livello ottimale di resistenza.</p> <p>Il dolore e/o la fatica possono essere utilizzati con successo come guida alla prescrizione del programma di esercizi, ma non è chiaro se il dolore dovrebbe</p>

		<p>esercizio attivo</p> <ul style="list-style-type: none"> - RCT - Pubblicazione in lingua Inglese <p>Criteri d'esclusione:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Altre diagnosi (es. frozen shoulder) - Trattamenti combinati (es. esercizio ed elettroterapia) <p>Misure di outcome:</p> <p>Patient reported outcome measures per dolore e disabilità</p>	<p>essere provocato o evitato durante l'esercizio.</p> <p>Dosi di esercizio più alte dovrebbero produrre outcome migliori e un programma di esercizi dovrebbe essere mantenuto per almeno 12 settimane.</p>
--	--	--	--

Sintesi dei principali risultati degli studi clinici non-RCT inclusi

Autore, anno di pubblicazione	Disegno di studio	Diagnosi	Campione	Intervento	Misure di outcome	Risultati
De Mey et al. 2012 (44)	Case series	Sindrome da impingement con sintomi moderati.	Atleti overhead (in media 6 ore a settimana a livello competitivo) N=47 (25M, 22F) Età media: 24.6 Durata dei sintomi: >3 mesi Drop-out: 7	Programma domiciliare di 4 esercizi per i muscoli scapolari 1 volta al giorno con carico progressivo: - Estensione da prono - Forward flexion in decubito laterale - Rotazione esterna in decubito laterale - Abduzione orizzontale con rotazione esterna da prono Dolore percepito durante l'esercizio 5/10, nella misura in cui non permanga dopo la fine dell'esercizio. Durata trattamento: 6 settimane	Outcome: - Shoulder Pain And Disability Index score (SPADI) - Contrazione volontaria isometrica massima (MVIC) tramite elettromiografia - Livelli medi di attivazione muscolare, rapporti muscolari, timing di attivazione per trapezio (UT, MT, LT) e dentato anteriore (SA) durante l'elevazione nel piano scapolare. Follow up a 6 settimane dall'inizio del trattamento.	SPADI score diminuito significativamente ($P<0.001$) da 29.86 ± 17.03 a 11.7 ± 13.78 . 7 soggetti hanno raggiunto un punteggio di 0. Incremento dei valori di MVIC per le tre porzioni del trapezio. Diminuzione dei livelli di attivazione del trapezio superiore durante ogni fase del movimento di elevazione. UT/SA diminuito significativamente. Timing di attivazione LT diminuito rispetto a UT (-0.47 ; $P<0.001$) e MT (-0.49 ; $P<0.001$); timing di attivazione SA diminuito rispetto a UT (-0.74 ; $P<0.001$), MT (-0.76 ; $P<0.001$) e LT.
Bernhardsson et al. 2010 (45)	Single-subject research design	Sindrome da impingement subacromiale	N=11 (5M, 6F) Età media:54 Durata dei sintomi: >3 mesi Drop-out: 1	Programma di 5 esercizi: - 1 di warm-up (shoulder shrug) - 1 di stabilizzazione scapolare (retrazione scapolare) - 1 di stretching del trapezio superiore - 2 di rinforzo eccentrico per i muscoli sovraspinato e infraspinato in decubito laterale con manubrio. 3 serie di 15 rep, 2 volte al giorno, tutti i giorni.	Outcome primari: 1. Dolore tramite Visual Analogue Scale (VAS) 2. Funzione tramite 11-point numeric Patient-Specific Functional Scale per le 3 attività più difficili per il soggetto. Outcome secondari: 3. Funzionalità della spalla tramite Constant score 4. Shoulder-related quality of life	Dolore diminuito significativamente per 8 soggetti e funzione migliorata per tutti i soggetti. Constant score aumentato in 9 soggetti e Western Ontario Rotator Cuff Index aumentato in 7 soggetti. Il Constant score medio aumentato significativamente da 44 a 69 punti ($P=0.008$) e Western Ontario Rotator Cuff Index medio

				<p>Dolore massimo percepito durante l'esercizio 5/10. Durata trattamento: 12 settimane</p>	<p>tramite Western Ontario Rotator Cuff Index</p> <p>11 misurazioni degli outcome primari eseguite nelle 3 settimane della "fase baseline"; 23 nelle 12 settimane della "fase trattamento".</p> <p>Misurazioni degli outcome secondari eseguite all'inizio e alla fine di ogni fase.</p>	<p>aumentato da 51 a 71% ($P=0.021$)</p> <p>Un programma di rinforzo eccentrico per la cuffia dei rotatori, combinato a controllo scapolare e pattern di movimento corretti, può essere efficace nella riduzione del dolore e nell'aumento della funzione in pazienti con impingement.</p>
<p>Jonsson et al. 2005 (46)</p>	<p>Studio pilota</p>	<p>Sindrome da impingement subacromiale cronica</p>	<p>N=9 (5M, 4F) Età media 54 Durata dei sintomi: 41 (23-72) mesi Drop-out: 0</p>	<p>Programma di esercizio domiciliare eccentrico per i muscoli sovraspinato e deltoide con l'ausilio di Ulla-sling per l'elezione del braccio fino alla posizione di partenza. L'esercizio consiste nell'abbassare lentamente il braccio con il pollice rivolto verso il pavimento.</p> <p>3 serie di 15 rep, 2 volte al giorno, tutti i giorni. I soggetti erano istruiti a esercitarsi con dolore.</p> <p>Durata trattamento: 12 settimane con indicazione di proseguire il trattamento 2 volte/settimana</p>	<p>Outcome:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Funzione della spalla tramite Constant score 2. Dolore durante le attività tramite Visual Analogue Scale (VAS) 3. Soddisfazione del paziente <p>Follow up a 12 e 52 settimane</p>	<p>A 12 settimane 5 pazienti erano soddisfatti e presentavano una riduzione della VAS media da 62 a 18 ($P<0.05$) e un aumento del Constant score medio da 65 a 80 ($P<0.05$).</p> <p>A 52 settimane gli stessi 5 pazienti erano ancora soddisfatti con VAS e Constant score medi, rispettivamente, 31 e 81 e si erano ritirati dalla lista per l'intervento chirurgico.</p> <p>L'esercizio eccentrico doloroso sembra efficace nel ridurre il dolore e la disabilità in pazienti con dolore cronico di spalla in concomitanza a rotture tendinee parziali e anomalie del profilo acromiale.</p>

3.3 INTERVENTI CON EVOCAZIONE DEL DOLORE VS INTERVENTI CON EVITAMENTO DEL DOLORE

I tre studi clinici che rispondono pienamente al quesito di ricerca sono studi clinici randomizzati controllati di buona qualità metodologica (PEDro scale >6) che propongono interventi riabilitativi con esercizio terapeutico. I risultati mostrano efficacia dei trattamenti proposti nel ripristino della funzione e nella riduzione del dolore per tutti i gruppi di studio.

Gli studi di *Geraets* e *Hallgren*, che presentano omogeneità delle popolazioni studiate, della durata dell'intervento (3 mesi) e dei follow up (3 mesi e un anno in entrambi), riportano risultati migliori negli outcome dolore e funzione a favore dell'esercizio con dolore, sebbene utilizzino misure di outcome differenti. Nel primo sono state impiegate Main Complaints Instrument e Shoulder Disability Questionnaire (SDQ) per l'outcome funzione, delle quali solo la prima ha mostrato differenze statisticamente significative tra i gruppi; nel secondo studio sono state impiegate Constant-Murley Score (CM score) e Disability of the Arm, Shoulder and Hand (DASH), entrambe con differenze statisticamente rilevanti. L'outcome dolore è stato valutato tramite Shoulder Pain Score nello studio di *Geraets*, dove non sono state registrate differenze significative tra i gruppi, e Visual Analogue Scale (VAS) nello studio di *Hallgren* che ha registrato una differenza significativa solo per il dolore notturno. Altro dato interessante emerso è l'effetto positivo apportato dalla "behavioural graded exercise therapy" proposta da *Geraets* sugli atteggiamenti maladattativi di catastrofizzazione, misurati mediante Pain Coping and Cognition List (PCCL). Questo risultato è in linea con quanto mostrato dalle recenti acquisizioni neurofisiologiche sulle quali si basa il rationale di questa revisione sistematica, secondo le quali, in caso di dolore cronico, fattori comportamentali, come un coping inadeguato con atteggiamenti di catastrofizzazione e chinesiofobia, costituiscono fattori cronicizzanti o perpetuanti della sintomatologia (22). Un intervento riabilitativo come quello proposto nel lavoro di *Geraets et al.*, di esposizione graduale a movimenti ed attività ritenute dolorose dal paziente, è potenzialmente efficace nel modulare le risposte alterate del SNC agli stimoli meccanici esterni e, dunque, nell'aumentare la funzionalità e ridurre la disabilità percepita (4).

Il terzo studio citato, *Valles et al. 2017*, non ha mostrato differenze significative tra i gruppi per gli outcome studiati, ma entrambi i gruppi sono migliorati significativamente sia alla VAS sia al CM score. Sebbene la qualità metodologica dello studio sia buona, i risultati potrebbero essere stati limitati dalla ridotta entità del campione di soli 22 soggetti e dalla minor durata del trattamento, di sole 4 settimane, rispetto agli altri due studi. Anche la misurazione degli

outcome, effettuata solo al termine dell'intervento, presenta disomogeneità con gli studi precedentemente descritti.

Per quanto riguarda gli ulteriori outcome di interesse clinico presi in esame, la qualità di vita è stata misurata tramite EuroQol-5D (EQ-5D) negli studi di *Geraets* e *Hallgren*, ma solamente in quest'ultimo ha evidenziato un miglioramento significativamente superiore per il gruppo intervento. Lo studio di *Vallés* nella valutazione del ROM attivo non ha evidenziato miglioramenti superiori nel gruppo intervento.

Globalmente questi lavori mostrano, dunque, un generale miglioramento degli outcome dolore e funzione e sembrano fornire evidenza di superiorità dell'esercizio terapeutico eseguito con dolore rispetto all'evitamento del dolore in soggetti con problematiche croniche di spalla, con possibile conseguente aumento della qualità di vita.

3.4 INTERVENTI CON EVOCAZIONE DEL DOLORE VS INTERVENTI CONVENZIONALI

Gli RCT che propongono una comparazione di interventi provocativi con interventi tradizionali non esplicitamente painfree presentano campioni di popolazione disomogenei per numero di partecipanti, che varia in un range da 11 a 120, e durata dei sintomi, anche se per la maggior parte superiore a 12 mesi. La durata degli interventi varia da 6 a 12 settimane, con prevalenza di durata superiore a 8 settimane.

Globalmente i risultati mostrano evidenza di efficacia dei vari trattamenti con dolore, ma in nessuno studio emergono differenze statisticamente significative tra i gruppi in entrambi gli outcome dolore e funzione. Gli interventi a cui erano sottoposti i soggetti dei gruppi controllo dei vari studi erano costituiti da trattamenti convenzionali, perlopiù a bassi carichi o in totale assenza di carichi.

È possibile, dunque, affermare che le varie tipologie di esercizio eccentrico, concentrico, a catena cinetica chiusa o aperta, autogestito o supervisionato, in combinazione a terapia manuale o isolato, ad alti o bassi carichi, ed eseguiti con evocazione del dolore del paziente sono efficaci.

In 3 studi, *Bateman*, *Heron* e *Kromer*, anche per i gruppi controllo viene specificata l'evocazione del dolore durante il trattamento. In questi casi è possibile affermare che differenti approcci terapeutici eseguiti con evocazione del dolore sono ugualmente efficaci nel migliorare la

funzionalità e ridurre il dolore, che si tratti sia di programmi di esercizio o terapia manuale specifici, sia di programmi convenzionali.

Non avendo per i restanti RCT informazioni dettagliate in merito ad evocazione/evitamento del dolore per i gruppi controllo, per alcuni è stato possibile solamente formulare delle ipotesi fondate su deduzioni personali, vanno pertanto considerati i limiti che ne derivano.

Negli studi con programmi di esercizi ad alto carico di *Ingwersen* e *Maenhout*, dove la progressione seguiva come criterio l'evocazione di un livello minimo di dolore sotto il quale il carico veniva incrementato, il gruppo controllo eseguiva esercizi a basso carico, per cui si potrebbe ipotizzare che il livello di dolore percepito in questi soggetti fosse basso o nullo. Essendo migliorati in modo omogeneo entrambi i gruppi, si potrebbe, dunque, dedurre che all'interno di questi studi non vi siano differenze significative tra esercizio con e senza dolore.

Tra gli outcome aggiuntivi presi in esame il ROM e la forza muscolare, valutati negli studi di *Dejaco* e *Ingwersen* non hanno mostrato miglioramenti significativamente superiori nei gruppi intervento; solamente *Maenhout* ha registrato un maggior aumento di forza nel gruppo intervento. La qualità di vita misurata tramite Short Form 36 (SM 36) nell'RCT di *Littlewood* è migliorata significativamente per entrambi i gruppi senza differenze rilevanti.

Da quest'ultimo studio, inoltre, emerge un'interessante conclusione a sostegno della totale comparabilità dei risultati ottenuti da un intervento di un singolo esercizio doloroso, la cui progressione veniva modulata autonomamente dal paziente in base al grado di dolore percepito (massimo 5 su scala 0-10), ed un intervento riabilitativo multimodale comprensivo di esercizio, terapia manuale, massaggio, terapia fisica, ecc. Una spiegazione a tale risultato potrebbe essere la possibilità che, in caso di dolore cronico, una delle componenti rilevanti di un programma di intervento sia la capacità del soggetto di gestire il proprio sintomo e di percepire di poter agire in modo efficace e sicuro sulla propria condizione (self efficacy), contrastando possibili fattori perpetuanti i sintomi quali atteggiamenti di paura/evitamento. Pertanto, la ridotta entità del programma di esercizi non si tradurrebbe in minor efficacia dell'intervento.

La revisione sistematica di *Littlewood et al.* conferma la tendenza dei risultati degli studi clinici inclusi, in quanto dall'analisi degli studi pubblicati relativi all'utilizzo dell'esercizio terapeutico

per la cuffia dei rotatori è emersa l'importanza dell'esercizio con carico, indipendentemente dalla tipologia, ma nessuna conclusione in merito al livello ottimale del carico e a provocazione/evitamento del dolore durante l'esercizio.

3.5 ESERCIZIO ECCENTRICO CON DOLORE

Dalla comparazione degli studi inclusi emerge una prevalenza di interventi che comprendono esercizio eccentrico, per un totale di 8 studi. Tutti hanno riportato miglioramenti significativi della funzione e del dolore misurate con scale e questionari per la maggior parte omogenei, ma senza differenze significative tra i gruppi; solo uno (*Holmgren et al.*) pone un confronto con un trattamento esplicitamente senza dolore, e costituito da altra tipologia di esercizio (mobilizzazione e stretching), dal quale emergono risultati a sostegno della maggior efficacia dell'esercizio eccentrico con dolore.

In merito a questa particolare tipologia di esercizio la revisione sistematica di *Frizziero et al.* inclusa, che nello specifico studia popolazioni di sportivi, ne conferma il beneficio nella riabilitazione delle tendinopatie dell'arto inferiore e ne suggerisce l'impiego anche nella gestione di tendinopatie del sovraspinato. In questo studio viene, inoltre, condotta un'analisi in merito all'evocazione del dolore, concludendo che, a causa dell'inconsistenza delle evidenze, non è possibile fornire una risposta sull'efficacia pur essendo solitamente prescritto. I risultati del lavoro di *Frizziero et al.* si rivelano, pertanto, in linea con quanto emerso da precedenti revisioni sull'argomento.

Un dato interessante è, però, emerso dai lavori di *Bateman e Hallgren* che mostrano come l'esercizio eccentrico con dolore possa avere un ruolo significativo in soggetti in lista per intervento di artroscopia decompressiva subacromiale. Nel primo studio che confrontava esercizio eccentrico, esercizio concentrico e trattamento standard per la cuffia dei rotatori, due soggetti del gruppo con esercizio eccentrico hanno annullato l'intervento a seguito dei miglioramenti ottenuti. Nel secondo studio una percentuale significativamente maggiore (76%) di soggetti del gruppo che eseguiva una combinazione di esercizi eccentrici e concentrici con dolore si è ritirato dalla lista per l'intervento rispetto al gruppo controllo (37%) che eseguiva esercizio standard con evitamento esplicito del dolore.

DISCUSSIONE

Partendo dagli obiettivi stabiliti nel protocollo di questa revisione sistematica della letteratura e considerandone i limiti, la ricerca condotta nelle banche dati ha evidenziato una lacuna sull'argomento di interesse, in quanto sono emersi solamente tre RCT (35) (32) (31) che rispondono pienamente al quesito di ricerca. Questi lavori propongono, infatti, un confronto tra interventi riabilitativi che prevedono esplicita evocazione del dolore durante il trattamento e interventi eseguiti senza dolore in popolazioni di soggetti con problematiche croniche di spalla. Lo scarso numero di studi trovati è probabilmente giustificabile dal fatto che i concetti neurofisiologici descritti in questa revisione, sui quali si fonda il rationale della prescrizione di un trattamento con dolore, sono stati portati all'attenzione della comunità scientifica, e più intensamente investigati, in tempi relativamente recenti. Tuttavia, la ricerca nei database ha prodotto una più ampia, seppur modesta, quantità di studi che investigavano l'efficacia di varie tipologie di intervento con esplicita evocazione del dolore, ma nei quali il focus non era specificamente la comparazione con un trattamento in assenza di dolore. Nei programmi che prevedono esercizio eccentrico, per esempio, l'evocazione controllata del dolore viene prescritta con il fine di assicurare un carico ottimale. Nonostante queste incongruenze, sono stati ritenuti di potenziale pertinenza al quesito di ricerca, in quanto i criteri di inclusione per popolazione, tipologia di intervento, outcome e comparator erano rispettati e la loro esclusione avrebbe potuto determinare una perdita di dati potenzialmente utili ai fini dello studio.

Tra le motivazioni di esclusione la più frequentemente riscontrata è stata la sola mancanza di esplicitazione della presenza di dolore nel gruppo intervento, limitando probabilmente in modo rilevante la quantità di dati disponibili per la revisione e conseguentemente il corpo di evidenze a favore delle conclusioni.

Gli studi hanno registrato un miglioramento della funzione e del dolore in tutti i gruppi intervento o controllo sottoposti ad esercizio terapeutico. Questi risultati non costituiscono una novità, in quanto è ampiamente condivisa in letteratura l'efficacia di tale approccio negli interventi riabilitativi per problematiche muscoloscheletriche, a prescindere dalla modalità di esecuzione dell'esercizio e dalla progressione dei carichi. Il fatto che la maggior parte non abbia registrato risultati superiori per i gruppi intervento, è, dunque, riconducibile alla costruzione dei trattamenti destinati ai gruppi controllo, nei quali l'esercizio terapeutico era sempre presente,

in modo isolato o abbinato ad altri approcci tradizionali, apportando un significativo beneficio anche in questi soggetti.

Si osserva, inoltre, che nelle popolazioni incluse in questi studi non era stata indagata la possibile presenza di sensibilizzazione centrale (SC), condizione che giustificherebbe, secondo il razionale della revisione, l'impiego di esercizi e attività provocative. Non essendo la cronicità del dolore associata necessariamente a SC, è possibile che i gruppi di soggetti non fossero sotto questo aspetto omogenei. Pertanto, se da un lato è possibile affermare che questo abbia limitato le evidenze a favore della superiorità del trattamento con dolore, è anche possibile che, avendo comunque ottenuto miglioramenti significativi, lo stesso trattamento sia efficace nei casi in cui il sintomo venga perpetuato sia da meccanismi di sensibilizzazione centrale, sia da nocicezione periferica mantenuta da fattori fisici/strutturali, o più probabilmente da una combinazione delle due. In nessun caso, dunque, l'evocazione del dolore secondo precisi parametri, costituirebbe un elemento potenzialmente dannoso e di ostacolo alla guarigione.

Solamente due degli studi inclusi (35) (39), di cui il primo con effetti significativamente superiori a favore dell'evocazione rispetto all'evitamento del dolore, hanno inserito nella valutazione dei soggetti questionari e scale che indagano la presenza di fattori psicosociali, quali atteggiamenti maladattativi di chinesiophobia e catastrofizzazione che tipicamente alimentano il circolo vizioso di paura-evitamento che contribuisce all'instaurarsi di un quadro di sensibilizzazione centrale.

Potrebbe essere utile, dunque, un futuro approfondimento di tale aspetto mediante studi clinici di buona qualità che selezionino popolazioni con maggiore omogeneità delle caratteristiche neurofisiologiche alla base della sintomatologia.

La prevalenza di esercizio eccentrico all'interno degli interventi proposti potrebbe essere spiegata dal fatto che l'evocazione del dolore è tipicamente inclusa nell'esecuzione di un esercizio eccentrico per la riabilitazione delle problematiche tendinee e largamente condivisa in letteratura, pur non essendone ancora chiarita la superiorità rispetto all'esecuzione senza dolore. Mentre per le tendinopatie dell'arto inferiore tale modalità di esercizio è sostenuta da ampio consenso scientifico, per l'arto superiore le evidenze sono ancora deficitarie, ma sembrano suggerire un potenziale beneficio per quanto riguarda il distretto spalla, nello specifico per problematiche a carico del tendine del sovraspinato (47) (48). Anche per quanto riguarda tipo e posologia (frequenza, durata, numero di ripetizioni) non vi è evidenza di superiorità di uno specifico protocollo di esercizio eccentrico rispetto ad altri.

Il contenuto degli studi inclusi in questa revisione sistematica con proposte di esercizio eccentrico risulta, pertanto, in linea con quanto emerso dalle revisioni appena citate in merito all'eterogeneità della durata del trattamento e della posologia dei singoli esercizi.

Il dolore all'interno di questi programmi viene largamente impiegato con un ruolo di modulazione e gestione dei carichi in base al concetto di "pain-monitoring model"(49), secondo il quale il dolore evocato non deve eccedere un valore di 5 su una scala da 0 a 10 e non deve incrementare il giorno successivo alla sessione di trattamento. Questi specifici parametri di modulazione dei carichi vengono proposti non solo per rispettare la sicurezza dell'esercizio, imponendo un limite massimo di dolore percepito, ma anche per garantire il minimo carico necessario, attraverso la provocazione del dolore, al fine di stimolare un'ottimale riorganizzazione delle componenti fibrose. Si osserva, pertanto, come anche all'interno di un'interpretazione puramente pato-anatomica della gestione del dolore venga proposto un esercizio provocativo. Come osservato precedentemente in merito alla possibile applicazione di esercizio doloroso anche in caso di meccanismi di nocicezione periferica o misti, le problematiche tendinee di spalla, in base ai risultati emersi dagli studi inclusi, potrebbero essere gestite in modo sicuro ed efficace mediante trattamenti provocativi. Si sottolinea come la validità di tale affermazione sia limitata, nell'ambito di questa revisione, a sole popolazioni con dolore cronico di spalla.

Anche per quanto riguarda l'esercizio eccentrico, dunque, potrebbero essere utili ulteriori indagini condotte su popolazioni con meccanismi di elaborazione del sintomo omogenei.

CONCLUSIONI

Le evidenze emerse dalla ricerca nei database confermano come trattamenti riabilitativi che prevedono l'evocazione del dolore del paziente siano efficaci nella riduzione della sintomatologia dolorosa e nell'aumento della funzionalità e della qualità di vita. A causa dell'eterogeneità degli studi non è stato possibile determinare quale tipologia di intervento apporti maggiori risultati in termini di riduzione del dolore e aumento della funzionalità della spalla, anche se emerge una prevalenza di esercizio eccentrico.

In merito al confronto tra interventi con e senza evocazione del dolore durante il trattamento, sono emersi solamente due RCT di buona qualità metodologica che mostrano superiorità dell'esercizio provocativo, ma nessuno studio che ne dimostri la mancanza di efficacia o ne sconsigli l'impiego nelle problematiche croniche di spalla.

Nonostante i limiti riscontrati, dunque, è possibile affermare che il dolore tollerabile dal paziente può essere una componente utile nella prescrizione dell'esercizio terapeutico e che non sono attualmente presenti motivazioni per evitarne l'evocazione, in quanto non costituisce una barriera al miglioramento della sintomatologia.

Data la lacuna riscontrata nella letteratura scientifica e al fine di fornire eventuali ulteriori evidenze a sostegno del trattamento con dolore, sarebbero auspicabili nuove indagini sperimentali che pongano un chiaro confronto tra trattamenti con e senza evocazione del dolore, con eventuale focus su popolazioni di soggetti che presentino segni di sensibilizzazione centrale.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Borstad J, Woeste C. The role of sensitization in musculoskeletal shoulder pain. *Brazilian J Phys Ther.* 2015;19(4):251–6.
2. Sanchis MN, Lluch E, Nijs J, Struyf F, Kangasperko M. The role of central sensitization in shoulder pain: A systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum* [Internet]. 2015;44(6):710–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2014.11.002>
3. Nijs J, Goubert D, Ickmans K. Recognition and Treatment of Central Sensitization in Chronic Pain Patients: Not Limited to Specialized Care. *J Orthop Sports Phys Ther* [Internet]. 2016 Dec [cited 2019 Mar 12];46(12):1024–8. Available from: <http://www.jospt.org/doi/10.2519/jospt.2016.0612>
4. Nijs J, Baert I, Ickmans K, Meeus M, Malfliet A. Treatment of central sensitization in patients with ‘unexplained’ chronic pain: an update. *Expert Opin Pharmacother.* 2014;15(12):1671–83.
5. Luime JJ, Koes BW, Hendriksen IJM, Burdorf A, Verhagen AP, Miedema HS, et al. Prevalence and incidence of shoulder pain in the general population; a systematic review. *Scand J Rheumatol.* 2004;33(2):73–81.
6. Ottenheijm RP, Joore MA, Walenkamp GH, Weijers RE, Winkens B, Cals JW, et al. The Maastricht Ultrasound Shoulder pain Trial (MUST): Ultrasound imaging as a diagnostic triage tool to improve management of patients with non-chronic shoulder pain in primary care. *BMC Musculoskelet Disord* [Internet]. 2011;12(1):154. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2474/12/154>
7. Cuff A, Littlewood C. Subacromial impingement syndrome – What does this mean to and for the patient? A qualitative study. *Musculoskelet Sci Pract* [Internet]. 2017; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.msksp.2017.10.008>
8. Neer CS, Welsh RP. The shoulder in sports. *Orthop Clin North Am* [Internet]. 1977 Jul [cited 2019 Feb 5];8(3):583–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/329174>
9. Nca H, Lenza M, Hhg H, Takwoingi Y. Physical tests for shoulder impingements and local lesions of bursa , tendon or labrum that may accompany impingement (Review).

Cochrane Libr. 2014;(4).

10. Hegedus EJ, Cook C, Lewis J, Wright A, Park J. Physical Therapy in Sport Combining orthopedic special tests to improve diagnosis of shoulder pathology. *Phys Ther Sport* [Internet]. 2015;16(2):87–92. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ptsp.2014.08.001>
11. Buchbinder R, Goel V, Bombardier C, Hogg-Johnson S. Classification systems of soft tissue disorders of the neck and upper limb: do they satisfy methodological guidelines? *J Clin Epidemiol* [Internet]. 1996 Feb [cited 2019 Jan 14];49(2):141–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8606315>
12. Ñ JMS, Verhagen AP, Thomas S, Koes BW. Lack of uniformity in diagnostic labeling of shoulder pain : Time for a different approach. 2008;13:478–83.
13. Green R, Shanley K, Taylor NF, Perrott M. The anatomical basis for clinical tests assessing musculoskeletal function of the shoulder. *Phys Ther Rev* [Internet]. 2008;13(1):17–24. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1179/174328808X251966>
14. Longo UG, Berton A, Ahrens PM, Maffulli N, Denaro V. Clinical tests for the diagnosis of rotator cuff disease. *Sports Med Arthrosc*. 2011;19(3):266–78.
15. Lenza M, Buchbinder R, Takwoingi Y, Rv J, Nca H, Faloppa F. Magnetic resonance imaging , magnetic resonance arthrography and ultrasonography for assessing rotator cuff tears in people with shoulder pain for whom surgery is being considered (Review). 2013;(9).
16. Russell RD, Knight JR, Mulligan E, Khazzam MS. Structural Integrity After Rotator Cuff Repair Does Not Correlate with Patient Function and Pain. *J Bone Jt Surg* [Internet]. 2014 Feb [cited 2019 May 2];96(4):265–71. Available from: <http://insights.ovid.com/crossref?an=00004623-201402190-00001>
17. Littlewood C, Rangan A, Beard DJ, Wade J, Cookson T, Foster NE. The enigma of rotator cuff tears and the case for uncertainty. 2018;(March):1–2.
18. Nijs J, Lluch Girbés E, Lundberg M, Malfliet A, Sterling M. Exercise therapy for chronic musculoskeletal pain: Innovation by altering pain memories. *Man Ther*. 2015;20(1):216–20.
19. Littlewood C, Malliaras P, Bateman M, Stace R, May S, Walters S. The central nervous

- system e An additional consideration in ‘ rotator cuff tendinopathy ’ and a potential basis for understanding response to loaded therapeutic exercise. *Man Ther* [Internet]. 2013;18(6):468–72. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.math.2013.07.005>
20. Smart KM, Blake C, Staines A, Doody C. The Discriminative Validity of “ Nociceptive , “Peripheral Neuropathic,” and “Central Sensitization” as Mechanisms-based Classifications of Musculoskeletal Pain. *Clin J Pain*. 2011;27(8):655–63.
 21. Noten S, Struyf F, Lluch E, D’Hoore M, Van Looveren E, Meeus M. Central Pain Processing in Patients with Shoulder Pain: A Review of the Literature. *Pain Pr*. 2017;17(2):267–80.
 22. Chester R, Jerosch-herold C, Lewis J, Shepstone L. Psychological factors are associated with the outcome of physiotherapy for people with shoulder pain : a multicentre longitudinal cohort study. 2016;1–8.
 23. Lehman GJ. The Role and Value of Symptom-Modification Approaches in. *J Orthop Sport Phys Ther*. 2018;48(6):430–5.
 24. Lewis JS. Rotator cuff tendinopathy/subacromial impingement syndrome: Is it time for a new method of assessment? *Br J Sports Med*. 2009;43(4):259–64.
 25. Johan V, Morley S. Pain-Related Fear: Exposure-Based Treatment for Chronic Pain. *B Rev*. 2014;28(1):83–4.
 26. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Rev Esp Nutr Humana y Diet*. 2016;20(2):148–60.
 27. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Altman D, Antes G, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *J Chinese Integr Med*. 2009;7(9):889–96.
 28. Foley NC, Teasell RW, Bhogal SK, Speechley MR. Stroke Rehabilitation Evidence-Based Review: Methodology. 2003;10(1):1–7.
 29. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: A critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;358:1–9.

30. Geraets JJXR, Goossens MEJB, De Bruijn CPC, De Groot IJM, Köke AJS, Pelt RAGB, et al. Cost-effectiveness of a graded exercise therapy program for patients with chronic shoulder complaints. *Int J Technol Assess Health Care*. 2006;22(1):76–83.
31. Hallgren HCB, Holmgren T, Öberg B, Johansson K, Adolfsson LE. A specific exercise strategy reduced the need for surgery in subacromial pain patients. *Br J Sports Med*. 2014;48(19):1431–6.
32. Vallés-Carrascosa E, Gallego-Izquierdo T, Jiménez-Rejano JJ, Plaza-Manzano G, Pecos-Martín D, Hita-Contreras F, et al. Pain, motion and function comparison of two exercise protocols for the rotator cuff and scapular stabilizers in patients with subacromial syndrome. *J Hand Ther* [Internet]. 2018;31(2):227–37. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jht.2017.11.041>
33. Bateman M, Adams N. A randomised controlled feasibility study investigating the use of eccentric and concentric strengthening exercises in the treatment of rotator cuff tendinopathy. *SAGE Open Med*. 2014;2(Level 3):205031211352015.
34. DeJaco B, Habets B, van Loon C, van Grinsven S, van Cingel R. Eccentric versus conventional exercise therapy in patients with rotator cuff tendinopathy: a randomized, single blinded, clinical trial. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2016 Jul;25(7):2051–9.
35. Geraets JJXR, Goossens MEJB, De Bruijn CPC, De Groot IJM, Köke AJS, Pelt RAGB, et al. Effectiveness of a graded exercise therapy program for patients with chronic shoulder complaints. *Int J Technol Assess Health Care* [Internet]. 2006;22(1):76–83. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0004-9514\(05\)70037-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0004-9514(05)70037-4)
36. Heron SR, Woby SR, Thompson DP. Comparison of three types of exercise in the treatment of rotator cuff tendinopathy/shoulder impingement syndrome: A randomized controlled trial. *Physiother (United Kingdom)* [Internet]. 2017;103(2):167–73. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.physio.2016.09.001>
37. Holmgren T, Bjornsson Hallgren H, Öberg B, Adolfsson L, Johansson K. Effect of specific exercise strategy on need for surgery in patients with subacromial impingement syndrome: randomised controlled study. *BMJ*. 2012 Feb;344:e787.
38. Ingwersen KG, Jensen SL, Sørensen L, Jørgensen HR, Christensen R, Søggaard K, et al.

- Three months of progressive high-load versus traditional low-load strength training among patients with rotator cuff tendinopathy: Primary results from the double-blind randomized controlled RoCTEx trial. *Orthop J Sport Med.* 2017;5(8):1–19.
39. Kromer TO, de Bie RA, Bastiaenen CH. Effectiveness of physiotherapy and costs in patients with clinical signs of shoulder impingement syndrome: one-year follow-up of a randomized controlled trial. *J Rehabil Med [Internet].* 2014;46(10):1029-1036. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01042856/full>
 40. Littlewood C, Bateman M, Brown K, Bury J, Mawson S, May S, et al. A self-managed single exercise programme versus usual physiotherapy treatment for rotator cuff tendinopathy: A randomised controlled trial (the SELF study). *Clin Rehabil.* 2015;30(7):686–96.
 41. Maenhout AG, Mahieu NN, De Muynck M, De Wilde LF, Cools AM. Does adding heavy load eccentric training to rehabilitation of patients with unilateral subacromial impingement result in better outcome? A randomized, clinical trial. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2013 May;21(5):1158–67.
 42. Frizziero A, Trainito S, Oliva F, Aldini NN, Masiero S, Maffulli N. The role of eccentric exercise in sport injuries rehabilitation. 2014;(July 2018):47–75.
 43. Littlewood C, Malliaras P, Chance-Larsen K. Therapeutic exercise for rotator cuff tendinopathy: a systematic review of contextual factors and prescription parameters. *Int J Rehabil Res Int Zeitschrift fur Rehabil Rev Int Rech Readapt.* 2015 Jun;38(2):95–106.
 44. De Mey K, Danneels L, Cagnie B, Cools AM. Scapular muscle rehabilitation exercises in overhead athletes with impingement symptoms: effect of a 6-week training program on muscle recruitment and functional outcome. *Am J Sports Med.* 2012 Aug;40(8):1906–15.
 45. Bernhardsson S, Klintberg IH, Wendt GK. Evaluation of an exercise concept focusing on eccentric strength training of the rotator cuff for patients with subacromial impingement syndrome. *Clin Rehabil.* 2011 Jan;25(1):69–78.
 46. Jonsson P, Wahlstrom P, Ohberg L, Alfredson H. Eccentric training in chronic painful impingement syndrome of the shoulder: results of a pilot study. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2006 Jan;14(1):76–81.
 47. Ortega-castillo M, Medina-porqueres I. Effectiveness of the Eccentric Exercise Therapy in

Physically Active Adults with Symptomatic Shoulder Impingement or Lateral Epicondylar Tendinopathy. A Systematic Review. *J Sci Med Sport* [Internet]. 2015; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsams.2015.06.007>

48. Valier AR, Averett RS, Anderson BE, Welch Bacon CE. The Impact of Adding an Eccentric-Exercise Component to the Rehabilitation Program of Patients With Shoulder Impingement: A Critically Appraised Topic. *J Sport Rehabil*. 2016 May;25(2):195–201.
49. Thomee R. A Comprehensive Treatment Approach for Patellofemoral Pain Syndrome in Young Women. *Phys Ther*. 1997;77(12).

APPENDICE

Keywords per dominio PICOM

POPULATION	<ul style="list-style-type: none"> • Shoulder pain • Rotator cuff injuries • Shoulder impingement syndrome • Shoulder injuries • Rotator cuff tendinopathy • Rotator cuff tears • Shoulder complaints • Shoulder pathologies • Shoulder disorders
INTERVENTION	<ul style="list-style-type: none"> • Painful exercise • Painful treatment • Graded exposure exercise • Graded exercise therapy • Loaded exercise • Progressive exercise • Time-contingent therapy • Behavioural therapy
COMPARATOR	<ul style="list-style-type: none"> • Pain-free exercise • Pain-free mobilization • Pain-free manual therapy • Painless exercise • Painless mobilization • Usual care • Traditional treatment • Standard treatment • Physical therapy • Exercise
OUTCOME	<ul style="list-style-type: none"> • Pain • Function

Esempio di stringa di ricerca (P AND I AND C AND O) per MEDLINE:

(shoulder pain[MeSH Terms] OR shoulder impingement syndrome[MeSH Terms] OR rotator cuff injuries[MeSH Terms] OR "rotator cuff tendinopathy" OR "shoulder tendinopathy" OR "shoulder complaints" OR "shoulder disease" OR "shoulder diseases" OR "shoulder pathology" OR "rotator cuff tears" OR "rotator cuff tendinitis" OR "rotator cuff tendinopathies" OR "shoulder pain" OR "shoulder impingement") AND ("painful exercise" OR "painful treatment" OR "painful trials" OR "graded exercise" OR "progressive exercise" OR "progressive exposure" OR "progressive treatment" OR "behavioural therapy" OR "behavioural treatment") AND ("painless exercise" OR "painless mobilization" OR "pain-free

exercise" OR "pain-free mobilization" OR "usual care" OR "standard treatment" OR "traditional intervention" OR "physical therapy" OR exercise therapy[MeSH Terms]) AND (pain[MeSH Terms] OR quality of life[MeSH Terms] OR activities of daily living[MeSH Terms] OR function)

Esempio di stringa di ricerca (P AND I AND O) per MEDLINE

(shoulder pain[MeSH Terms] OR shoulder impingement syndrome[MeSH Terms] OR "shoulder injuries"[MeSH Terms] OR rotator cuff injuries[MeSH Terms] OR "shoulder pain" OR "shoulder pathology" OR "shoulder periartthritis" OR "shoulder problems" OR "shoulder impingement" OR "shoulder injuries" OR "rotator cuff tears" OR "rotator cuff tendinitis" OR "rotator cuff tendinopathy" OR "rotator cuff tendon injury" OR "rotator cuff tendon pathology" OR "rotator cuff tendon tears" OR "rotator cuff tendonitis" OR "shoulder disorders" OR "shoulder complaints") AND ("painful exercise" OR "painful treatment" OR "graded exercise" OR "graded exposure" OR "loaded exercise" OR "time contingent" OR "behavioural therapies" OR "behavioural therapy" OR "exercise therapy" OR "exercise therapies" OR "therapeutic exercise" OR exercise therapy OR exercise therapies[MeSH Terms] OR "progressive exercise") AND (quality of life[MeSH Terms] OR pain[MeSH Terms] OR activities of daily living[MeSH Terms] OR function) Filters: Publication date from 2000/01/01; Humans; English

AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic review that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both

<p>1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?</p>		
<p>For Yes:</p> <p><input type="checkbox"/> Population</p> <p><input type="checkbox"/> Intervention</p> <p><input type="checkbox"/> Comparator group</p> <p><input type="checkbox"/> Outcome</p>	<p>Optional (recommended)</p> <p><input type="checkbox"/> Timeframe for follow-up</p>	<p><input type="checkbox"/> Yes</p> <p><input type="checkbox"/> No</p>
<p>2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?</p>		
<p>For Partial Yes:</p> <p>The authors state that they had a written protocol or guide that included ALL the following:</p> <p><input type="checkbox"/> review question(s)</p> <p><input type="checkbox"/> a search strategy</p> <p><input type="checkbox"/> inclusion/exclusion criteria</p> <p><input type="checkbox"/> a risk of bias assessment</p>	<p>For Yes:</p> <p>As for partial yes, plus the protocol should be registered and should also have specified:</p> <p><input type="checkbox"/> a meta-analysis/synthesis plan, if appropriate, <i>and</i></p> <p><input type="checkbox"/> a plan for investigating causes of heterogeneity</p> <p><input type="checkbox"/> justification for any deviations from the protocol</p>	<p><input type="checkbox"/> Yes</p> <p><input type="checkbox"/> Partial Yes</p> <p><input type="checkbox"/> No</p>
<p>3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?</p>		
<p>For Yes, the review should satisfy ONE of the following:</p> <p><input type="checkbox"/> <i>Explanation for</i> including only RCTs</p> <p><input type="checkbox"/> OR <i>Explanation for</i> including only NRSI</p> <p><input type="checkbox"/> OR <i>Explanation for</i> including both RCTs and NRSI</p>		
<p>4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?</p>		
<p>For Partial Yes (all the following):</p> <p><input type="checkbox"/> searched at least 2 databases (relevant to research question)</p> <p><input type="checkbox"/> provided key word and/or search strategy</p> <p><input type="checkbox"/> justified publication restrictions (e.g. language)</p>	<p>For Yes, should also have (all the following):</p> <p><input type="checkbox"/> searched the reference lists / bibliographies of included studies</p> <p><input type="checkbox"/> searched trial/study registries</p> <p><input type="checkbox"/> included/consulted content experts in the field</p> <p><input type="checkbox"/> where relevant, searched for grey literature</p> <p><input type="checkbox"/> conducted search within 24 months of completion of the review</p>	<p><input type="checkbox"/> Yes</p> <p><input type="checkbox"/> Partial Yes</p> <p><input type="checkbox"/> No</p>
<p>5. Did the review authors perform study selection in duplicate?</p>		
<p>For Yes, either ONE of the following:</p> <p><input type="checkbox"/> at least two reviewers independently agreed on selection of eligible studies and achieved consensus on which studies to include</p> <p><input type="checkbox"/> OR two reviewers selected a sample of eligible studies <i>and</i> achieved good agreement (at least 80 percent), with the remainder selected by one reviewer.</p>		

6. Did the review authors perform data extraction in duplicate?

For Yes, either ONE of the following:

- | | |
|--|------------------------------|
| <input type="checkbox"/> at least two reviewers achieved consensus on which data to extract from included studies | <input type="checkbox"/> Yes |
| <input type="checkbox"/> OR two reviewers extracted data from a sample of eligible studies <u>and</u> achieved good agreement (at least 80 percent), with the remainder extracted by one reviewer. | <input type="checkbox"/> No |

7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?

For Partial Yes:

- provided a list of all potentially relevant studies that were read in full-text form but excluded from the review

For Yes, must also have:

- | | |
|---|--------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Justified the exclusion from the review of each potentially relevant study | <input type="checkbox"/> Yes |
| | <input type="checkbox"/> Partial Yes |
| | <input type="checkbox"/> No |

8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail?

For Partial Yes (ALL the following):

- described populations
- described interventions
- described comparators
- described outcomes
- described research designs

For Yes, should also have ALL the following:

- | | |
|--|--------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> described population in detail | <input type="checkbox"/> Yes |
| <input type="checkbox"/> described intervention in detail (including doses where relevant) | <input type="checkbox"/> Partial Yes |
| <input type="checkbox"/> described comparator in detail (including doses where relevant) | <input type="checkbox"/> No |
| <input type="checkbox"/> described study's setting | |
| <input type="checkbox"/> timeframe for follow-up | |

9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?

RCTs

For Partial Yes, must have assessed RoB from

- unconcealed allocation, *and*
- lack of blinding of patients and assessors when assessing outcomes (unnecessary for objective outcomes such as all-cause mortality)

For Yes, must also have assessed RoB from:

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> allocation sequence that was not truly random, <i>and</i> | <input type="checkbox"/> Yes |
| <input type="checkbox"/> selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome | <input type="checkbox"/> Partial Yes |
| | <input type="checkbox"/> No |
| | <input type="checkbox"/> Includes only NRSI |

NRSI

For Partial Yes, must have assessed RoB:

- from confounding, *and*
- from selection bias

For Yes, must also have assessed RoB:

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> methods used to ascertain exposures and outcomes, <i>and</i> | <input type="checkbox"/> Yes |
| <input type="checkbox"/> selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome | <input type="checkbox"/> Partial Yes |
| | <input type="checkbox"/> No |
| | <input type="checkbox"/> Includes only RCTs |

10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?

For Yes

- | | |
|---|------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Must have reported on the sources of funding for individual studies included in the review. Note: Reporting that the reviewers looked for this information but it was not reported by study authors also qualifies | <input type="checkbox"/> Yes |
| | <input type="checkbox"/> No |

11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?

RCTs

For Yes:

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> The authors justified combining the data in a meta-analysis | <input type="checkbox"/> Yes |
| <input type="checkbox"/> AND they used an appropriate weighted technique to combine study results and adjusted for heterogeneity if present. | <input type="checkbox"/> No |
| <input type="checkbox"/> AND investigated the causes of any heterogeneity | <input type="checkbox"/> No meta-analysis conducted |

For NRSI

For Yes:

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> The authors justified combining the data in a meta-analysis | <input type="checkbox"/> Yes |
| <input type="checkbox"/> AND they used an appropriate weighted technique to combine study results, adjusting for heterogeneity if present | <input type="checkbox"/> No |
| <input type="checkbox"/> AND they statistically combined effect estimates from NRSI that were adjusted for confounding, rather than combining raw data, or justified combining raw data when adjusted effect estimates were not available | <input type="checkbox"/> No meta-analysis conducted |
| <input type="checkbox"/> AND they reported separate summary estimates for RCTs and NRSI separately when both were included in the review | |

12. If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?

For Yes:

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> included only low risk of bias RCTs | <input type="checkbox"/> Yes |
| <input type="checkbox"/> OR, if the pooled estimate was based on RCTs and/or NRSI at variable RoB, the authors performed analyses to investigate possible impact of RoB on summary estimates of effect. | <input type="checkbox"/> No |
| | <input type="checkbox"/> No meta-analysis conducted |

13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/ discussing the results of the review?

For Yes:

- | | |
|---|------------------------------|
| <input type="checkbox"/> included only low risk of bias RCTs | <input type="checkbox"/> Yes |
| <input type="checkbox"/> OR, if RCTs with moderate or high RoB, or NRSI were included the review provided a discussion of the likely impact of RoB on the results | <input type="checkbox"/> No |

14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?

For Yes:

- | | |
|--|------------------------------|
| <input type="checkbox"/> There was no significant heterogeneity in the results | <input type="checkbox"/> Yes |
| <input type="checkbox"/> OR if heterogeneity was present the authors performed an investigation of sources of any heterogeneity in the results and discussed the impact of this on the results of the review | <input type="checkbox"/> No |

15. If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?

For Yes:

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> performed graphical or statistical tests for publication bias and discussed the likelihood and magnitude of impact of publication bias | <input type="checkbox"/> Yes |
| | <input type="checkbox"/> No |
| | <input type="checkbox"/> No meta-analysis conducted |

16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?

For Yes:

- | | |
|---|------------------------------|
| <input type="checkbox"/> The authors reported no competing interests OR | <input type="checkbox"/> Yes |
| <input type="checkbox"/> The authors described their funding sources and how they managed potential conflicts of interest | <input type="checkbox"/> No |