



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. 2018/2019

Campus Universitario di Savona

Il ruolo delle infiltrazioni nel trattamento della spalla dolorosa.

Candidato:

Miatello Marta

Mora Mattia

Relatori:

Miele Simone

Ristori Diego

Sommario

Sommario	2
1 ABSTRACT	4
2 INTRODUZIONE	6
2.1 Anatomia.....	7
2.2 Classificazioni diagnostiche	10
2.3 Imaging	12
2.4 Management del dolore di spalla.....	13
2.4.1 Controindicazioni	13
2.4.2 Procedure di iniezione	14
2.4.3 Corticosteroidi	14
2.4.4 Viscosupplementazione	15
2.4.5 Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs).....	16
2.4.6 Sodium Chloride (Saline).....	16
2.4.7 Platelet-rich plasma (PRP)	16
2.4.8 Proloterapia.....	17
2.5 Obiettivo	17
3 MATERIALI E METODI	18
3.1 Criteri di eleggibilità.....	18
3.1.1 Criteri di inclusione	18
3.1.2 Criteri di esclusione	19
3.2 Informazione sulla ricerca.....	19
3.3 Selezione degli studi	20
3.4 Raccolta dei dati.....	20
3.5 Risk of bias	21
3.6 Analisi dei dati	21

4	RISULTATI	22
4.1	Sintesi qualitativa.....	23
4.2	Sintesi dei dati.....	26
4.2.1	Corticosteroidi	27
4.2.2	PRP.....	28
4.2.3	Capsulite	30
4.2.4	Acido ialuronico	31
4.2.5	NSAID.....	32
4.2.6	Proloterapia.....	32
5	DISCUSSIONE	33
5.1	Corticosteroidi.....	34
5.2	PRP.....	34
5.3	Capsulite adesiva.....	34
5.4	Acido ialuronico.....	35
5.5	NSAIDs	35
5.6	Proloterapia	35
6	CONCLUSIONI.....	36
7	APPENDICE	46
7.1	Appendice 1 Protocollo Prisma-P	46
7.2	Appendice 2 Stringhe di ricerca.....	59
7.3	Appendice 3 Tabelle sinottiche.....	63

1 ABSTRACT

Background il management del dolore di spalla è complesso. La mancanza di una definizione chiara porta ad un difficile inquadramento diagnostico e ad una conseguente difficoltà sulla scelta di trattamento. In primary care circa il 22% riceve un'iniezione durante la prima visita, tuttavia diversi studi hanno indagato l'efficacia di differenti tipologie di infiltrato non riuscendo a stabilire un'efficacia clinica consistente.

Obiettivo La presente revisione sistematica si propone l'obiettivo di indagare la letteratura per sintetizzare in un unico documento il ruolo e l'efficacia delle infiltrazioni intra-articolari nella spalla dolorosa in termini di modificazioni del dolore, della mobilità e della funzionalità, con particolare interesse per la durata degli effetti.

Metodi La ricerca bibliografica è stata condotta sui motori di ricerca Pubmed, nel database elettronico MEDLINE, "The Cochrane database of systematic reviews" e Physiotherapy Evidence database (PEDro) da novembre 2019 a marzo 2020.

In base ai criteri di eleggibilità sono stati inclusi 29 articoli, tra cui 23 RCTs e 6 revisioni sistematiche e/o meta analisi. La valutazione qualitativa degli RCTs inclusi è stata effettuata con il Cochrane Risk of Bias, mentre per le revisioni e/o meta-analisi tramite lo strumento AMSTAR 2.

Risultati Sono state considerate le iniezioni con corticosteroidi, PRP (Platelet Rich Plasma), acido ialuronico, proloterapia mentre un'indagine a parte è stata creata per gli studi che indagavano il trattamento tramite iniezioni nella capsulite adesiva.

Nel breve periodo l'efficacia delle iniezioni è conflittuale. I dati mostrano un'efficacia transitoria per le iniezioni di corticosteroidi e per le iniezioni di acido ialuronico. Le altre tipologie di infiltrato mostrano scarsi risultati e spesso risultano meno efficaci al controllo con i corticosteroidi.

Nel medio e lungo termine i risultati si uniformano, mostrando un'assenza di differenza significativa tra gli interventi di qualsiasi tipologia.

Nella capsulite adesiva è stato riportato dalle revisioni sistematiche un'efficacia nella riduzione del dolore nel breve termine attraverso l'utilizzo di iniezioni di corticosteroidi. Nel medio e lungo termine invece non sono emerse evidenze a favore di una tipologia di infiltrato rispetto alle altre o rispetto al trattamento fisioterapico.

Nel complesso gli studi emersi sono di numero esiguo in particolare per NSAID, proloterapia e acido ialuronico, e soprattutto in gran parte si presentano di bassa qualità.

Conclusioni

Ad eccezione dell'intervento per capsulite adesiva nel breve periodo dove l'iniezione con corticosteroidi mostra una superiorità rispetto ad altre tipologie di intervento, non è possibile arrivare a formulare delle conclusioni contenenti evidenze certe riguardo a quale tipologia di infiltrazione nella spalla dolorosa sia maggiormente efficace rispetto alle altre o ai vari trattamenti di controllo.

Una parziale efficacia sembra esserci per le iniezioni di corticosteroidi e di acido ialuronico nel breve periodo, i dati tuttavia sono contrastanti e comunque transitori. In tutte le altre tipologie di sostanza indagate i risultati non mostrano differenze statisticamente significative tali da supportarne l'utilizzo rispetto ad altri trattamenti.

È necessario sottolineare come gli studi sono caratterizzati da una elevata eterogeneità sia per quanto riguarda la popolazione in termini di patologia, età, durata dei sintomi, sia per quanto riguarda il trattamento rivelatosi altamente variabile riguardo il numero di infiltrazioni, il sito di accesso o il numero e la frequenza di infiltrazioni.

Infine, si evidenzia la necessità di ulteriori studi in particolare di alta qualità e con migliore omogeneità tra le modalità di infiltrazione, il punto di accesso e la frequenza.

2 INTRODUZIONE

La spalla è il terzo più comune sito di dolore muscoloscheletrico ⁽¹⁾. Ha una prevalenza stimata tra il 17-20% nella popolazione generale ⁽²⁾ con un'incidenza in primary care (International Classification of Primary Care-ICPC) stimata tra il 19.0 e il 29.3 per 1.000 persone ogni anno ⁽³⁾ con un'incidenza maggiore nelle donne ⁽⁴⁾, rappresentando il terzo sito di dolore muscoloscheletrico, dopo rachide e collo, per richiesta di consulto in primary care ⁽⁵⁾.

Il dolore alla spalla può determinare una riduzione della funzionalità dell'intero arto superiore ⁽⁶⁾ e quando i sintomi diventano persistenti la richiesta di un consulto medico incrementa ⁽⁷⁾.

Data l'alta prevalenza, in letteratura diversi studi hanno cercato di identificare i fattori di rischio legati all'insorgenza di un dolore di spalla specialmente nella popolazione dei lavoratori.

Una revisione del 2010 ⁽⁸⁾ ha mostrato come diversi studi di alta qualità indichino che il verificarsi della sindrome da impingement è associata con una movimentazione dei carichi frequente o in cui è richiesta un'alta forza, con un lavoro altamente ripetitivo, alle vibrazioni della mano o del braccio ed ai lavori che richiedono abduzione di spalla. Lo stesso studio ha evidenziato come fattori psicologici siano legati alla manifestazione di episodi di dolore come per esempio elevata richiesta di lavoro.

In un altro studio ⁽⁹⁾ che prende sempre come riferimento la popolazione di lavoratori, viene riportato come un'età maggiore sia associata ad una risoluzione più lenta della problematica; un'altra osservazione importante viene riportata dallo stesso studio, è vero che il dolore alla spalla è comune nella popolazione dei lavoratori, ma solo una relativa piccola parte di questi è causata dal lavoro stesso.

In uno studio che non riporta solo dati legati alla popolazione dei lavoratori, Littlewood et al. ⁽¹⁰⁾ riportano come ci sia una limitata evidenza relativa ai fattori di rischio associati all'inizio della tendinopatia della cuffia dei rotatori. Prove evidenti invece suggeriscono che un alto dolore e disabilità alla baseline e precedenti episodi di dolore alla spalla siano associati ad un esito sfavorevole. Forti evidenze suggeriscono anche che la diagnosi biomedica non è associata all'outcome.

Altri fattori di rischio, non sono sostenuti da forti evidenze, possono essere individuati se si considerano quelli in comune con altre problematiche muscoloscheletriche in particolar modo

quando il dolore è persistente. In letteratura si trovano: fattori genetici, influenze ormonali, stili di vita come il fumo o sedentarietà, assunzione di alcool, comorbidità, livello di educazione, disturbi del sonno e fattori psicosociali come depressione, ansia e somatizzazione.

In uno studio del 2006 ⁽⁶⁾ è emerso come il costo in primary care sia relativamente basso, 689€ a persona nei 6 mesi dopo la prima visita. Tuttavia, il 74% del costo totale è attribuito ad una piccola parte della popolazione (12%) e di questa spesa i costi indiretti (quelli attribuibili alla perdita di produttività) costituiscono circa il 50%.

Circa il 50% dei pazienti che presentano, in primary care, un nuovo episodio di dolore di spalla risolvono il loro dolore in circa 12 settimane, tuttavia il 40-50% riportano dolori persistenti a 6-12 mesi ⁽¹¹⁾.

Diversamente, un altro studio ⁽¹²⁾ ha riportato come nello stato di Washington il 3,3% di tutte le richieste di risarcimento dei lavoratori è dovuto a un disordine legato alla spalla non traumatico con un costo medio di 10.160 USD e un tempo perso di 195 giorni per richiesta mentre il costo medio dei sinistri dovuti alla sindrome della cuffia dei rotatori non traumatici è di USD 21.872 e 260 giorni persi.

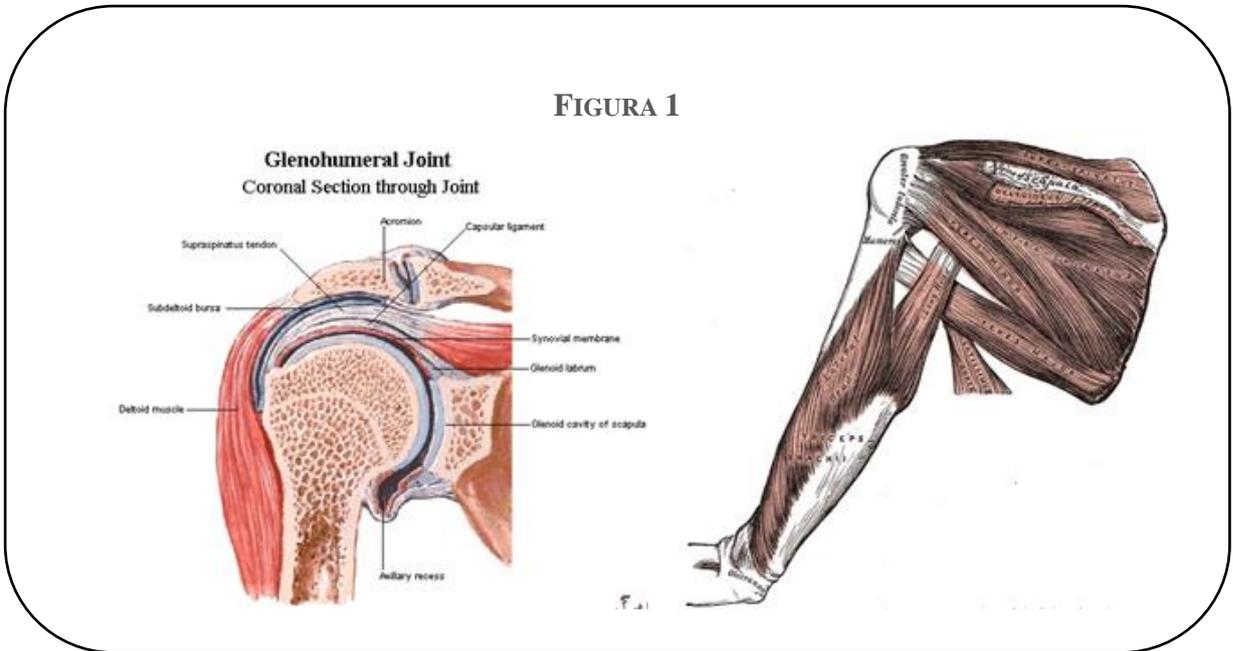
Numerosi studi riportano informazioni differenti e alle volte divergenti. Probabilmente questo è dovuto anche all'eterogeneità degli studi che indagano il dolore alla spalla poiché, come viene riportato in uno studio di Van Rijn et al. ⁽⁸⁾, è noto che i disturbi della spalla sono etichettati e definiti in modi diversi e contrastanti.

Per questo motivo è importante stabilire un metodo diagnostico valido per questi pazienti per migliorare potenzialmente il management e il trattamento della sintomatologia di questa regione.

2.1 Anatomia

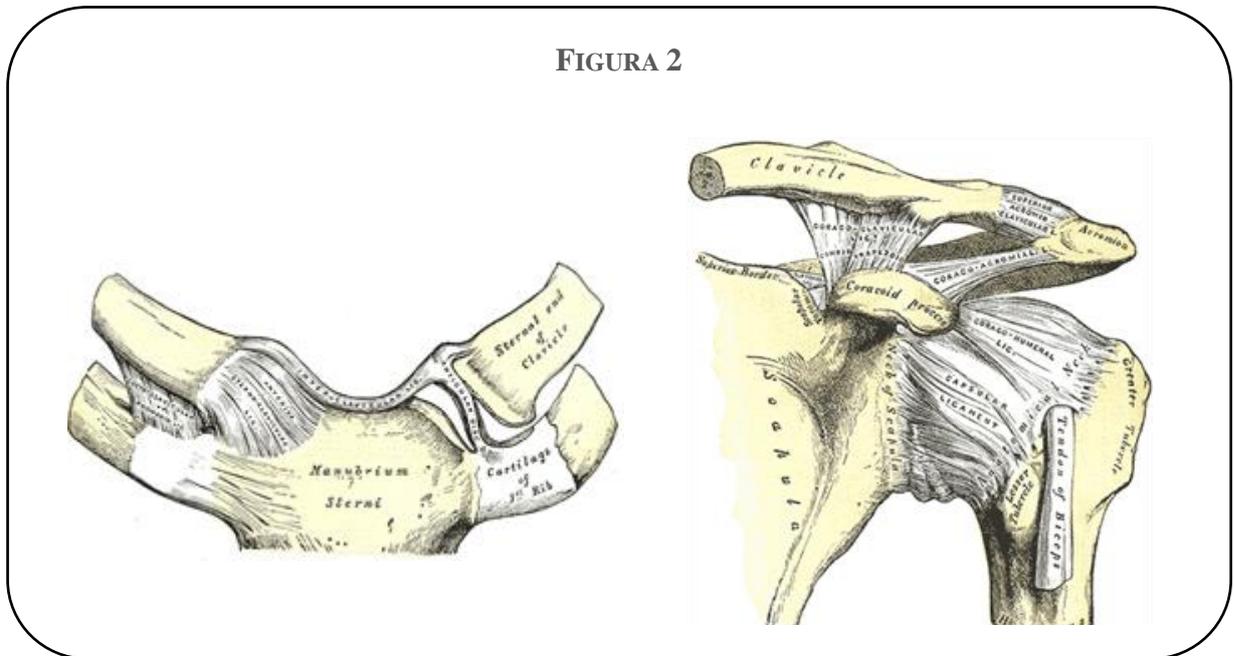
Dal punto di vista anatomico funzionale la spalla è complessa. Uno dei suoi compiti è quello di dirigere l'orientamento della mano nello spazio che circonda il corpo, per poter interagire in modo appropriato con esso dando stabilità e sicurezza mentre la mano esegue i suoi compiti motori. Questo è possibile grazie alla grande mobilità e allo stesso tempo alla stabilità che viene offerta dall'arto superiore nel suo complesso e dunque dalla spalla. La funzionalità della spalla

è garantita da tre articolazioni vere, l'articolazione gleno-omeroale, la acromion-claveare e la sterno-claveare, e due giunzioni funzionali, l'articolazione scapolo-toracica e l'articolazione sottodeltoidea.



Il complesso articolare così costituito è caratterizzato da elevata mobilità, garantita principalmente dall'articolazione gleno-omeroale grazie alla differenza di superficie tra cavità glenoidea della scapola e testa dell'omero. La grande articularità dell'articolazione gleno omeroale, è compensata da un sistema, a carattere prevalentemente muscolare, che ne garantisce anche un'adeguata stabilità. L'incongruenza articolare e la lassità della capsula vengono compensate da un sistema di muscoli (sovraspinato, infraspinato, sottoscapolare e piccolo rotondo) che non solo si inseriscono nei pressi dell'articolazione ma si fondono con la parte laterale della capsula interagendo con essa come tensori capaci di regolarne la tensione, stabilizzandola quando è necessario. Oltre a questi muscoli altri importanti fattori di stabilità sono il tendine del capo lungo del bicipite, il labbro glenoideo, capace di aumentare la superficie di contatto della testa dell'omero sulla glena, e le strutture legamentose, in particolare i legamenti gleno omerali (superiore, medio e inferiore) e il coraco-omeroale ^(13,14).

L'articolazione sterno-claveare rappresenta l'unico vincolo meccanico tra l'arto superiore e lo scheletro assile. Tra l'estremità mediale della clavicola, lo sterno e la prima cartilagine costale si viene a formare un'articolazione a sella, stabilizzata da legamenti (in particolare il costo-clavicolare) e un disco fibrocartilagineo, in modo da dare supporto e allo stesso tempo garantendo la mobilità della spalla.



L'articolazione acromion-claveare, formata dall'estremità laterale della clavicola e dall'acromion non permette molto movimento, ma favorisce il trasferimento dei carichi prodotti dai movimenti della spalla all'articolazione sterno-claveare. Per questo motivo è rinforzata da strutture capsulo-legamentose importanti e dai legamenti coraco-clavicolari, fondamentali per l'integrità dell'articolazione (15,16).

Ognuna di queste strutture, oltre alle componenti ossee stesse dell'articolazione, può essere colpita da lesioni di tipo degenerativo o traumatico e concorrere allo sviluppo di quadri dolorosi.

2.2 Classificazioni diagnostiche

Un ampio numero di categorie diagnostiche è stato creato, seguendo questo criterio anatomico funzionale, per categorizzare il dolore di spalla riferendosi a strutture ritenute essere causa di dolore. In letteratura si trovano: Subacromial pain syndrome, Myalgia in shoulder muscles, Adhesive capsulitis, rotator cuff tear, Acromioclavicular joint osteoarthritis, Glenohumeral joint osteoarthritis, Anterior labral tear or instability, Superior Labral tear from Anterior to Posterior (SLAP) lesion, Multidirectional instability. Le più frequenti (Tabella 1) coinvolgono o interessano la cuffia dei rotatori e sono correlate all'età (¹⁷).

TABELLA 1

Niels G Juel (¹⁷)		
Symptoms and diagnostic criteria for the most common shoulder diagnoses according to the ICD-10 code		
ICD-10 diagnosis with description	Symptoms	Diagnostic criteria
M75.4 Subacromial pain syndrome	Pain in the shoulder and proximal lateral upper arm exacerbated by activity	Typical pain and positive impingement test and pain with isometric abduction or external rotation
M79.11 Myalgia in shoulder muscles	Diffuse pain outside the glenohumeral (GH) joint localised over muscles	Negative specific tests, pain when palpating muscles
M75.0 Adhesive capsulitis	Pain in the shoulder exacerbated by activity. Feeling of stiffness	Reduced passive range of GH motion >30° in two planes
M75.1 Full thickness rotator cuff tear	Pain in the shoulder. Occasional feeling of weakness	Positive impingement test and weakness with isometric abduction or external rotation
M19.8 Acromioclavicular (AC) joint osteoarthritis	Pain on top of shoulder, over the AC joint	Pain with joint palpation. Osteoarthritis on X-ray, US or MRI
M19.0 Glenohumeral (GH) joint osteoarthritis	Pain in the shoulder. Occasional feeling of stiffness	Osteoarthritis on X-ray or MRI
M24.3 Anterior labral tear or instability	Pain in the shoulder and/or feeling of instability	Positive apprehension/relocation test. Labral tear on MRA
M24.3 SLAP lesion	Pain in the shoulder. Occasional feeling of instability	Positive O'Brian test and SLAP lesion on MRA
M25.2 Multidirectional instability	Pain in and around the shoulder. Occasional feeling of instability	Positive sulcus sign and passive range of GH external rotation >90°

Main symptoms, diagnostic criteria and radiological investigations that might have increased the accuracy of the diagnostic criteria are listed with and references for the used criteria. Key: MRI, magnetic resonance imaging; MRA, MRI arthrography; SLAP, superior labrum anterior to posterior; US, ultrasound. The numbers (%) of patients diagnosed with different diagnoses are shown.

Tuttavia, queste classificazioni, basate su un ragionamento pato-anatomico, sono oggetto di dibattito in letteratura da diversi anni.

Già in uno studio del 1996, Buchbinder ⁽¹⁸⁾ ha analizzato cinque sistemi di classificazione costruiti su una base pato-anatomica dei disturbi dei tessuti molli interrogandosi sulla loro accettabilità, la mancanza di validità e affidabilità dei criteri di inclusione creano di fatto una sovrapposizione di categorie.

Più recentemente e più nel particolare per il distretto della spalla, anche Schellingerhout ⁽¹⁹⁾ definisce i processi di classificazione come “una Babilonia di lingue che sembrano essere poco utili per quelli che hanno dolore di spalla” e sottolinea, assieme a Coombes et al. ⁽²⁰⁾ il loro difficile utilizzo in clinica perché manca uniformità nei criteri utilizzati per la costruzione della definizione di etichette diagnostiche.

La difficoltà di costruire un’etichetta diagnostica si costituisce anche sulla difficoltà di interpretare i test ortopedici utilizzati nel processo di diagnosi in clinica. Per Hegedus et al. ⁽²¹⁾ la capacità di differenziare i vari tessuti coinvolti è infatti limitata.

Hegedus indaga in due revisioni sistematiche ^(22,23) e un update ⁽²¹⁾ l’utilizzo dei test per la valutazione di spalla concludendo che né l’utilizzo singolo né in cluster può essere raccomandato in maniera inequivocabile per fare una diagnosi patognomonica.

Di fatto si incontrano numerosi problemi quando si cerca di arrivare ad una diagnosi tramite l’utilizzo di test ortopedici. Queste problematiche si ripercuotono a cascata fino ad arrivare ad intaccare l’applicabilità clinica. In primo luogo ci sono scarse evidenze che le componenti fondamentali della valutazione come anamnesi, mobilità e test muscolari siano in qualche modo correlabili al risultato dei test ⁽²²⁾, in più, dei pochi studi di qualità elevata, ancora meno hanno mostrato solide basi metriche, alta sensibilità e specificità ^(21,23) e anche nei casi in cui queste siano sufficientemente alte vi sono problemi nella loro applicabilità, in termini di capacità di interpretazione, quando non già nella metodica di somministrazione, da parte dei clinici.

In una revisione Cochrane del 2013 ⁽²⁴⁾ infatti, l’autore conclude che esiste un’estrema diversità nell’esecuzione e nell’interpretazione dei test, che secondo Hegedus et al. ⁽²¹⁾ ostacola la sintesi delle prove e/o l’applicabilità clinica.

2.3 Imaging

L'utilizzo dell'imaging non sembra essere di alcun aiuto nel dirimere la questione ma anzi si costituisce come ulteriore problema.

Kvalvaag ⁽²⁵⁾ suggerisce una correlazione con il substrato anatomico portando dei dati sulla predittività dei reperti di MRI in cui maggiori ritrovamenti correlano con minor outcome alla SPADI a un anno, mentre secondo Diercks ⁽²⁶⁾, una diretta relazione tra substrato anatomico, carico funzionale e dolore non è sempre chiaramente presente e la sintomatologia è più correlata a fattori non strutturali ⁽²⁷⁾.

La presenza di lesioni asintomatiche della cuffia dei rotatori ⁽²⁸⁾, associato ad una scarsa evidenza di efficacia e sicurezza del trattamento chirurgico della lesione della cuffia dei rotatori, viene definito “elefante nella stanza” in un editoriale Cochrane ⁽²⁹⁾ mettendo in discussione la rilevanza diagnostica attraverso l'utilizzo dell'imaging di spalla.

Probabilmente a causa di questa mancanza di concordanza tra reperti, test clinici e sintomatologia, deriva l'incertezza circa la causa del dolore.

Come anche per altre patologie muscoloscheletriche senza un'origine strutturale uniformemente accettata, è anche stato proposto un termine diagnostico più generico, rotator cuff-related shoulder pain (RCRSP), termine ombrello sotto la quale vengono incluse numerose condizioni cliniche come subacromial impingement syndrome, subacromial pain syndrome, and rotator cuff tendinopathy ⁽¹⁾.

Alcuni autori hanno cercato di proporre delle nuove classificazioni integrando differenti strategie di valutazione. Le proposte sono basate su differenti approcci: Lewis ⁽³⁰⁾ propone una valutazione e un trattamento incentrate su manovre di modifica del sintomo (SSMP); McClure et al. ⁽³¹⁾ propongono una valutazione che incorpora screening, diagnosi di problematica specifica di spalla, e una classificazione riabilitativa basata sull'irritabilità dei sintomi; Klintberg, et al. ⁽³²⁾ propongono un algoritmo, derivato da un consensus statement di vari esperti nel campo della riabilitazione della spalla, che tiene in considerazione risultati della valutazione fisica (l'alterato ROM e un anormale movimento scapolare) più che la patologia strutturale e che basa la riabilitazione su esercizi attivi in assenza di dolore e una rivalutazione clinica ad intervalli regolari; Ristori et al. ⁽³³⁾ propongono un processo di valutazione basato su anamnesi, valutazione fisica, triage e trattamento in maniera che siano integrati e inclusi in una prospettiva bio-psico-sociale.

Nel mezzo di questo dibattito rimane però chiaro ed unanimemente accettato che la storia clinica raccolta dal paziente e il ragionamento clinico esperto sembrano essere cruciali nel processo diagnostico ⁽²¹⁾.

2.4 Management del dolore di spalla

Dalla difficoltà di classificazione deriva conseguentemente la difficoltà di scelta del trattamento. un allontanamento da concezioni strutturali e pato-anatomiche non si traduce rapidamente, nella clinica, in una evoluzione verso trattamenti coerenti al nuovo sistema di classificazione specialmente se il sistema di classificazione rimane ancora non chiaro.

Il management del dolore di spalla è quindi molto ampio e può includere esercizi, infiltrazioni e chirurgia.

Tra i trattamenti descritti in letteratura, le infiltrazioni alla spalla sono prescritte circa nel 33% dei casi in primary care ⁽³⁴⁾. In letteratura si trovano differenti tipologie di sostanze iniettate. la più comune e la più presente in letteratura è quella con iniezioni di corticosteroidi e anestetico locale ma sono presenti anche Viscosupplementazione, iniezioni di anestetico, iniezioni di sodio, Proloterapia, iniezioni con Platelet-rich plasma (PRP) e iniezioni con farmaci non steroidei (NSAID).

Fino al 96% dei clinici reputa le iniezioni (più frequentemente di cortisone) come un efficace trattamento ⁽³⁵⁾,

Nonostante il largo consenso, però, le evidenze di questo tipo di trattamento lasciano ancora delle incertezze. Gross in una review ⁽³⁶⁾, indica come il successo di queste terapie potrebbe essere in parte basato sulla natura auto limitante delle condizioni come la capsulite adesiva. Inoltre in letteratura non c'è un consenso su quale sia l'efficacia nel tempo, quale debba essere la modalità di infiltrazione preferenziale, la sede preferenziale di accesso, la tipologia di sostanza iniettata e la posologia con la quale sia meglio farlo ⁽¹⁾.

2.4.1 Controindicazioni

Ogni iniezione ha un elenco separato di indicazioni, ma le controindicazioni alle iniezioni sono piuttosto coerenti.

Si riportano alcune delle controindicazioni assolute o relative al trattamento:

Qualsiasi infezione della pelle che si sovrappone al sito di iniezione, borsa, articolazione o osso e qualsiasi infezione sistemica (ad es. Malattia febbrile) devono essere considerate come controindicazioni assolute.

Anche un'articolazione instabile, un'articolazione protesica o una frattura intra-articolare dovrebbero indurre un diverso modo di agire.

Assolute: ipersensibilità nota alla sostanza infiltrata, infezioni (sistemiche, cellulite sovrastante, artrite/borsite settica osteomielite) disturbi della coagulazione, articolazioni protesizzate o instabili, fratture intra-articolari.

Relative: disturbo emorragico, paziente con alterazione della coagulazione, ematoma, paziente immunosoppresso, diabete, alto rischio di rottura del tendine, dolore psicogeno ⁽³⁷⁾.

2.4.2 Procedure di iniezione

I siti di iniezione utilizzati nella regione della spalla sono 4: l'accesso gleno-omeroale, l'accesso sub-acromiale, l'accesso acromion-clavicolare e l'iniezione nel capo lungo del bicipite. L'accesso gleno omeroale è il più utilizzato e si differenzia in approccio anteriore e approccio posteriore.

Le sostanze possono essere inoltre iniettate in cieco o tramite procedura ecoguidata.

Oltre al posizionamento dell'iniezione nei vari siti anatomici, altre variazioni nell'uso delle iniezioni di steroidi includono iniezioni singole o multiple nel tempo; iniezione di siti diversi contemporaneamente; uso di diverse preparazioni di sostanze, diversi volumi tra più sostanze iniettate contemporaneamente e diversi volumi totali di iniezione ⁽⁵⁾.

2.4.3 Corticosteroidi

I corticosteroidi, sono un gruppo di ormoni steroidei sintetizzati nella corteccia del surrene. L'azione di un gruppo di questi (glucocorticoidi) ha un effetto sul metabolismo di carboidrati, inibisce la secrezione dell'ormone adrenocorticotropo e possiede una spiccata attività antinfiammatoria. Inoltre, svolgono un ruolo nel metabolismo dei grassi e delle proteine, nel mantenimento della pressione arteriosa, nell'alterazione della risposta del tessuto connettivo alle lesioni, nella riduzione del numero dei linfociti circolanti e nel funzionamento del sistema nervoso centrale.

Una revisione della letteratura del 2016 ⁽³⁸⁾ riporta che le iniezioni di cortisone per il dolore di spalla in pazienti con tendinosi della cuffia dei rotatori non hanno più efficacia del placebo nella riduzione del dolore a tre mesi dall'iniezione e iniezioni multiple non danno vantaggi rispetto alla singola. Anche una revisione Cochrane del 2003 conclude che ci sono poche evidenze per supportare o rifiutare le iniezioni di corticosteroidi per il dolore di spalla ⁽⁵⁾.

Questi dati concordano con altri studi presenti in letteratura che riportano come i benefici delle iniezioni di corticosteroidi per il dolore di spalla siano di massimo 8 settimane ^(5, 26, 20, 39, 40, 41) e quindi inconsistenti ⁽²⁰⁾.

In uno studio, gli autori, hanno riscontrato un'efficacia nell'uso di corticosteroidi nelle iniezioni di cortisone sottoacromiali, ma hanno anche affermato che gli effetti sono piccoli, non mantenuti e potrebbero non essere meglio di iniezione con NSAID ⁽⁵⁾.

L'iniezione di corticosteroidi è la sostanza più studiata in letteratura, tuttavia non è l'unica;

2.4.4 Viscosupplementazione

La viscosupplementazione è una modalità terapeutica intra-articolare basata sull'importanza fisiologica dell'acido ialuronico (HA) nelle articolazioni sinoviali. Il suo obiettivo terapeutico è ripristinare la viscoelasticità dell'HA sinoviale, ridurre il dolore, migliorare la mobilità e ripristinare le naturali funzioni protettive dello ialuronano nell'articolazione. Si ritiene che la modalità d'azione a breve termine della visco-integrazione sia basata sull'effetto antidolorifico del fluido viscoelastico nell'articolazione interessata. A lungo termine, si ritiene che il ripristino della mobilità articolare dovuto al sollievo dal dolore scateni una sequenza di eventi che ripristina il flusso trans-sinoviale e successivamente le omeostasi metaboliche dell'articolazione ⁽⁴²⁾.

L'utilizzo dell'HA è una pratica documentata e studiata nella regione del ginocchio. Una revisione cochrane del 2010 ⁽⁴²⁾ ha indagato l'efficacia di differenti tipologie di acido ialuronico in commercio ed ha concluso che la viscosupplementazione può essere un trattamento efficace per l'osteoartrosi del ginocchio con effetti benefici su dolore, funzione e soddisfazione del paziente.

Tuttavia, il suo utilizzo nella spalla è meno documentato. Una revisione del 2015 ⁽⁴³⁾ ha indagato l'effetto dell'HA in pazienti con patologia della cuffia dei rotatori, riportando una riduzione del dolore e miglioramento della funzione concludendo però che sono pochi gli studi che valutano gli effetti dell'HA e che la loro eterogeneità nei differenti score clinici rende difficile comparare gli studi.

2.4.5 Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)

I NSAIDs Sono agenti antinfiammatori di natura non steroidea. Oltre all'azione antiinfiammatoria, hanno un'azione analgesica, antipiretica e di inibizione piastrinica. Questa categoria di farmaci agisce bloccando la sintesi delle prostaglandine inibendo la Ciclossigenasi (precursore delle prostaglandine). L'inibizione della sintesi delle prostaglandine spiega le loro azioni analgesiche, antipiretiche e di inibizione piastrinica, ma anche altri meccanismi possono contribuire ai loro effetti antinfiammatori.

Comparato alle iniezioni di steroidi, I NSAIDs potrebbero dare simili effetti farmacologici con meno effetti collaterali, tuttavia in letteratura non esiste un protocollo utilizzabile e sono osservabili risultati contraddittori, probabilmente dovuti all'eterogeneità degli studi e alle tipologia di somministrazione, tra cui dose e frequenza di iniezione ⁽⁴⁴⁾.

2.4.6 Sodium Chloride (Saline)

È una soluzione isotonica, che ha quindi la stessa pressione osmotica del sangue (o della soluzione alla quale è comparata). Iniezioni intraarticolari di soluzione salina sono state largamente usate come “controllo Placebo” in numerosi trials clinici studiando l'effetto di vari farmaci. È stato però anche dimostrato come la soluzione salina, come terapia a sé stante, abbia effetti analgesici attivi se comparata con differenti regimi farmacologici ⁽⁴⁵⁾.

Gli studi che indagano soluzioni saline nella spalla non sono molti. In una meta-analisi a 3 mesi dall'iniezione corticosteroidi e iniezioni placebo (saline) non mostravano differenze in termini di intensità dolorosa ⁽³⁸⁾.

Una delle ultime linee di ricerca si è concentrata nelle iniezioni di sostanze che mirano a promuovere la riparazione tissutale.

2.4.7 Platelet-rich plasma (PRP)

Il Platelet-rich plasma (PRP) è un concentrato preparato da centrifugazione di sangue autologo che promuove la proliferazione cellulare e l'angiogenesi ⁽⁴⁶⁾. Le piastrine attivate rilasciano proteine biologicamente attive che promuovono il reclutamento, la crescita e la morfogenesi cellulari. Si ritiene che la guarigione dei tessuti molli sia stimolata attraverso una maggiore migrazione e proliferazione dei fibroblasti, una vascolarizzazione regolata e una maggiore deposizione di collagene.⁽²⁰⁾

Poche evidenze esistono per la somministrazione di fattori di crescita come il platelet-rich plasma per stimolare la salute del tendine⁽²⁰⁾.

Una revisione sistematica del 2017 ⁽⁴⁷⁾ indagando l'effetto del PRP sulla patologia della cuffia dei rotatori ha sottolineato come questa era meno studiata (rispetto alle altre prese in considerazione) e aveva effetti considerati da trascurabili a piccoli.

2.4.8 Proloterapia

La Proloterapia è una tecnica di iniezione rigenerativa non chirurgica che introduce piccole quantità di una soluzione irritante nel punto doloroso e degenerato di inserzioni del tendine, articolazioni, legamenti e negli spazi articolari adiacenti durante diverse sessioni di trattamento per promuovere la crescita di cellule normali e tessuti.⁽⁴⁸⁾

Una recente revisione della letteratura ha mostrato una riduzione del dolore e della disabilità nelle condizioni traumatiche e non traumatiche della cuffia dei rotatori. ⁽⁴⁸⁾ Tuttavia la revisione ha indagato solo 2 studi di cui uno è un caso controllo retrospettivo ⁽⁴⁹⁾, mentre il secondo comparava due iniezioni differenti con ad entrambi i gruppi associata fisioterapia e lo studio stesso indica come non sia stato possibile dimostrare un effetto rigenerativo ⁽⁵⁰⁾, lasciando dubbi sull'azione della Proloterapia.

Un altro studio ha riportato miglioramenti nella funzione, nel dolore e nella soddisfazione dei pazienti con lesione della cuffia dei rotatori cronica ⁽⁵¹⁾ tuttavia la mancanza di gruppo di controllo e il breve follow up rendono questi dati ancora poco attendibili.

2.5 Obiettivo

La presente revisione sistematica si propone l'obiettivo di indagare la letteratura con alto livello di evidenza per sintetizzare in un unico documento il ruolo e l'efficacia delle infiltrazioni intra-articolari nella spalla dolorosa in termini di modificazioni del dolore, della mobilità e della funzionalità, con particolare interesse per la durata degli effetti. Verranno considerate le tipologie di infiltrato più utilizzate in letteratura, condizioni non chirurgiche e condizioni post-chirurgiche sia acute che croniche.

3 MATERIALI E METODI

Per la stesura di questa revisione sistematica è stato seguito il Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)⁵² attraverso l'elaborazione di un protocollo di ricerca, secondo le indicazioni del Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Protocols (PRISMA-P)⁵³.

Il protocollo utilizzato è visibile in appendice 1.

3.1 Criteri di eleggibilità

3.1.1 Criteri di inclusione

Sono stati selezionati studi che rispondessero ai seguenti criteri di inclusione:

Tipologia di studio: Sono stati inclusi nella revisione unicamente studi che rispondessero al disegno di RCT o revisione sistematica, scritti in lingua inglese o italiana, prodotti dalla nascita del data base a febbraio 2020, con abstract e full text reperibili direttamente o tramite il contatto con l'autore.

Popolazione: Sono stati considerati studi con adulti di età uguale o superiore ai 18 anni che presentavano solo dolore alla spalla nel decorso sia conservativo che post-operatorio con diagnosi di rotator cuff-related shoulder pain, Subacromial pain syndrome, Myalgia in shoulder muscles, Adhesive capsulitis, rotator cuff tear, SLAP lesion, tendinopathy, bursitis, in assenza di altre patologie sistemiche o acute note. Dove sono stati trovati studi che avevano incluso sia adulti che bambini e i dati erano stati riportati separatamente abbiamo utilizzato esclusivamente i dati che erano coerenti con i nostri criteri di inclusione.

Intervento: Abbiamo analizzato le infiltrazioni intra articolari alla spalla prendendo in considerazione qualsiasi accesso (gleno omerale anteriore o posteriore, nello spazio sub acromiale o nell'articolazione acromion clavare), sia eco guidate che non, che utilizzavano come tipologia di sostanza corticosteroidi, Platelet-rich plasma (PRP), acido ialuronico, soluzioni saline, antiinfiammatori non steroidei, anestetici locali o Proloterapia.

Controllo: Abbiamo considerato studi che riportano l'effetto dell'iniezione in comparazione con placebo, trattamento fisioterapico, qualsiasi somministrazione di esercizi (domiciliari o guidati), educazione, altre tipologie di iniezioni.

Outcome: Come outcome clinico abbiamo analizzato il dolore attraverso la scala VAS, NRS, McGill Pain, LANSS o tramite pain drawing con body chart. Abbiamo inoltre preso in

considerazione dati su Range of motion (ROM) attivo e passivo e sulla forza (tramite scala Kendall e/o dinamometro). Come outcome umanistico abbiamo indagato il dolore e disabilità attraverso le scale SPADI, DASH o Quick DASH e la qualità di vita tramite la scala SF 36 e SF 12. Gli outcome che venivano riportati attraverso misurazioni composite, sono stati, ove possibile, estratti e trattati come dati individuali.

3.1.2 Criteri di esclusione

Sono stati esclusi dalla selezione gli articoli che presentavano i seguenti criteri di esclusione:

Tipologia di studio: L'assenza dell'abstract e l'impossibilità di reperirlo, assenza di full text e l'impossibilità di reperirlo anche tramite il contatto con gli autori e studi pilota non saranno inseriti in questa revisione. Articoli scritti in lingua differente da italiano o inglese, poiché gli autori sono in grado di valutare solo articoli in queste due lingue.

Popolazione: Non sono stati oggetto della revisione quegli studi che prendevano in considerazione partecipanti con dolore di spalla di carattere neurologico, con fratture, dislocazioni o osteoartrite di qualunque tipologia e classificazione, e pazienti con diagnosi di patologie acute come infezioni o sistemiche come ad esempio il diabete.

Intervento: Altre tipologie di iniezione che non riguardano esclusivamente l'iniezione di sostanze come Barbotage o Idrodilatazione, ed iniezioni durante operazioni chirurgiche in cui l'accesso è intraoperatorio.

Controllo: Sono stati esclusi gli studi che utilizzavano gruppi controllo differenti da quelli descritti nei criteri di inclusione

Outcome: Abbiamo escluso studi che utilizzavano misure di outcome diverse da quelle elencate nei criteri di inclusione e il cui follow up era inferiore a 3 mesi.

3.2 Informazione sulla ricerca

La ricerca bibliografica è stata inizialmente condotta sui database elettronico MEDLINE, tramite il motore di ricerca Pubmed, "The cochrane database of systematic review" e Physiotherapy Evidence database (PEDro) in maniera indipendente da due revisori da novembre 2019 a febbraio 2020.

Dopo che due stringhe sono state sviluppate in maniera indipendente dai revisori su Pubmed, sono state selezionate le parole chiave per sviluppare la ricerca in maniera più sensibile

possibile. Dopo che la stringa di ricerca in Medline è stata completata, è stata adattata attraverso l'utilizzo di una nuova sintassi nei database PEDro e Cochrane library.

Le stringhe di ricerca utilizzate sono consultabili in appendice 2.

3.3 Selezione degli studi

Due revisori indipendenti hanno valutato gli studi. Gli studi sono stati gestiti tramite il programma Mendeley attraverso il quale è stato possibile unire i duplicati. Inizialmente sono stati esaminati gli studi per titolo e abstract e selezionati gli studi eleggibili. Gli studi selezionati sono stati suddivisi in due aree: systematic review e RCTs. Le revisioni sistematiche sono state divise per tipologia di infiltrato e valutate. Se giudicate idonee al quesito o a parte di esso, tenendo presente sia il livello qualitativo che temporale (utilizzando quello più recente), sono state usate come starting point per la ricerca di RCTs successivi.

Gli studi posteriori alle revisioni sono stati valutati con full text da due revisori al fine di determinare quali studi rispondevano ai criteri di eleggibilità del protocollo, tutti gli studi antecedenti all'ultima ricerca per ogni revisione sono stati invece esclusi dalla valutazione. I casi di indecisione sono stati discussi al fine di trovare consenso tra le due parti.

3.4 Raccolta dei dati

La raccolta dati è stata svolta indipendentemente dai due revisori in accordo con l'intenzione dello studio e il PICO, con discussione in caso di disaccordo. Sono stati estratti dall'esame dei full text, oltre al titolo e all'autore, le caratteristiche dei partecipanti come sesso, età (in decenni), condizione clinica di partenza, la tipologia di sostanza iniettata e se riportato anche la modalità e l'accesso dell'iniezione. È stato raccolto la tipologia di confronto sia esso sham, fisioterapia, educazione, esercizi sia domiciliari che guidati, altra tipologia di sostanza infiltrata. Gli outcome su dolore, funzionalità e rom attivo e passivo, forza e qualità della vita ed eventuali effetti collaterali del trattamento.

Gli outcomes di interesse dagli articoli inclusi sono stati estratti e riassunti in tabelle suddivise per tipologia di studio e tipo di intervento (Appendice 3).

3.5 Risk of bias

Il rischio di bias è stato valutato indipendentemente da due revisori e successivamente unito, le differenze sono state risolte tramite discussione, nei casi di disaccordo è stato chiesto il parere definitivo ad un terzo revisore.

Per la valutazione del rischio nelle revisioni sistematiche è stata utilizzata la scala AMSTAR 2⁽⁵⁴⁾. Ogni revisione sistematica è stata valutata attraverso un punteggio di alto, moderato, basso o criticamente basso attraverso la risposta a 16 domande.

Valutate secondo quanto riportato nella Tabella 13: criteri di valutazione AMSTAR 2

Per la valutazione qualitativa del rischio di bias negli studi RCT abbiamo utilizzato la scala Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2)⁽⁵⁵⁾. Abbiamo assegnato un valore di basso, non chiaro o alto il rischio di bias per ogni studio attraverso la valutazione delle seguenti domande: bias derivante dal processo di randomizzazione; bias dovuta a deviazioni dagli interventi previsti; bias dovuto alla mancanza dei dati di outcome; bias nella misurazione del risultato; bias nella selezione del risultato riportato.

Le scale di valutazione utilizzate e i risultati delle valutazioni, divisi per studio, sono visibili in Appendice 4.

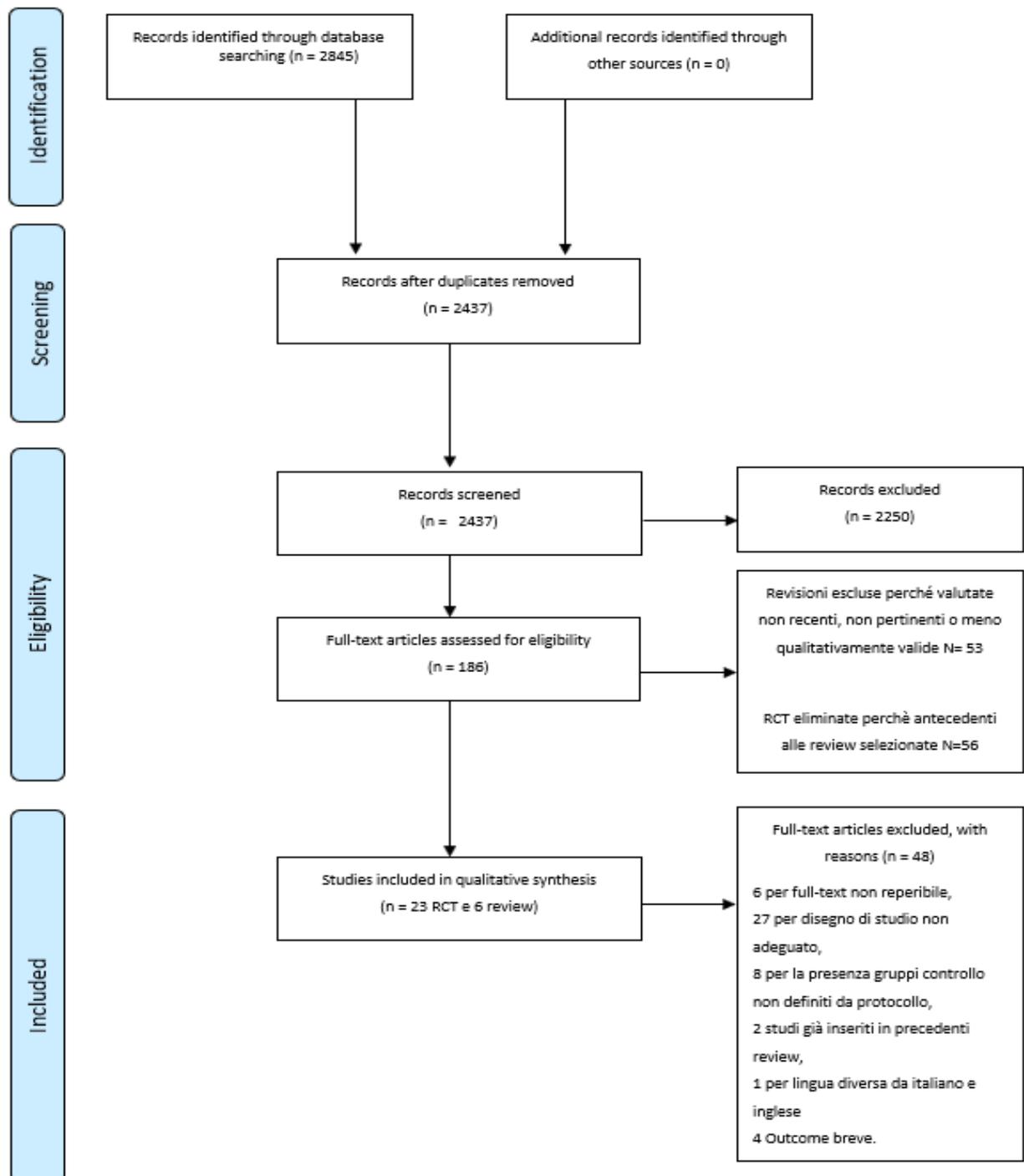
3.6 Analisi dei dati

È stata effettuata una sintesi qualitativa dei dati: i risultati sono stati organizzati in sottogruppi secondo la tipologia di infiltrazione e ulteriormente divisi in 3 tempi: risposta a breve termine con follow up da 0 a 1 mese, risposta a medio termine con follow up da 1 a 3 mesi e risposta a lungo periodo con follow up da 3 mesi fino ad 1 anno.

4 RISULTATI

Tramite ricerca su database sono stati identificati 2845 articoli (Cochrane 634; Pedro 137; Pubmed 2073), tra i quali 186 sono stati valutati per l'eleggibilità tramite lettura del full-text (Figura 3. Flow Diagram).

FIGURA 3 **PRISMA 2009 Flow Diagram**



Da questi studi, sono state estratte e utilizzate, a seguito di valutazione le revisioni della letteratura. Tutti gli studi antecedenti a queste sono stati esclusi dalla ricerca. 71 articoli sono rimasti. Di questi ne sono stati esclusi 48 di cui: 6 per full-text non reperibile, 23 per disegno di studio non adeguato, 8 per la presenza gruppi controllo non definiti da protocollo, 2 studi già inseriti in precedenti review, 1 per lingua diversa da protocollo, 4 Outcome breve, 4 popolazione non pertinente.

Sono stati quindi inclusi nella sintesi qualitativa 29 full-text, di cui 23 RCTs (6 cortisone, 11 PRP, 5 acido ialuronico, 3 proloterapia, nessuno per capsulite adesiva e nessuno per NSAIDs) e 6 revisioni e/o meta-analisi (1 cortisone, 1 acido ialuronico, 2 capsulite adesiva, 1 proloterapia, 1 NSAIDs). Le caratteristiche degli studi inclusi sono riassunte nelle tabelle in Appendice N 3. (Tabella 2, Tabella 3, Tabella 4, Tabella 5)

4.1 Sintesi qualitativa

La valutazione qualitativa ha evidenziato una generale bassa qualità degli studi. In particolare:

4.1.1 Valutazione ROB per RCT

La valutazione qualitativa degli RCTs inclusi effettuata con il RoB 2 ⁽⁵⁵⁾ ha evidenziato in generale una bassa qualità degli articoli. Nello specifico solo 6 studi hanno dimostrato avere un basso rischio di bias, 6 mostrano un risultato non chiaro mentre tutti gli altri riportano un alto rischio di bias. (Appendice 4. Tabella 11).

Risk of bias arising from the randomization process

In 8 studi è stato riportato qualche dubbio sul processo di randomizzazione. In questi casi il processo di randomizzazione è stato lasciato sottointeso, riportandolo l'indicazione solo nella descrizione dello studio, senza portare ulteriori e più approfonditi dettagli. Nessuno studio è risultato essere ad alto rischio di Bias anche perché la mancanza di randomizzazione costituiva un criterio di esclusione.

Deviations from intended interventions

7 studi sono stati valutati ad alto rischio di bias mentre 6 hanno mostrato una valutazione non chiara. In molti studi era poco chiaro o assente il metodo di analisi (se intention to treat o pre-protocol), inoltre il numero di pazienti che nonostante avessero avuto la randomizzazione sono successivamente stati persi al follow up o sono usciti dallo studio è stato lasciato, nel migliore dei casi, sottointeso e non chiaro. In questo ambito è stata valutata anche la cecità del paziente e di chi effettuava l'intervento. È da sottolineare come siano presenti diversi studi si è confronto un intervento di infiltrativo con un intervento di tipo riabilitativo in cui è difficile garantire la cecità.

Missing outcome data

Solo 3 studi, a seguito della valutazione, sono risultati ad alto rischio. In questi studi si sono persi un numero considerevole di pazienti durante il periodo di follow up o non è stato utilizzato un metodo di analisi che correggesse questo bias.

Measurement of the outcome

9 studi sono stati valutati ad alto rischio mentre 2 hanno ricevuto una valutazione non chiara. La cecità dell'esaminatore, nonostante la sua influenza sugli esiti e la relativa facilità con cui potrebbe essere garantita, risulta spesso poco chiara, sottointesa o addirittura assente. Nei casi in cui gli outcome erano auto somministrati (participant-reported outcomes) e dove quindi il bias è stato valutato sulla cecità del paziente stesso, ritorna valida l'affermazione dei bias derivanti dalla Deviations from intended interventions: in uno studio in cui il gruppo di controllo è un gruppo riabilitativo è difficile garantire la cecità del partecipante dello studio.

Selection of the reported result

Negli studi in generale questo bias è poco presente. Uno studio è stato valutato come ad alto rischio mentre 2 hanno ricevuto una valutazione non chiara. Tuttavia, non tutti gli studi riportano i dati grezzi in modo esaustivo, alcuni si limitano a riportare una significatività statistica tra i gruppi o tra gli interventi ai diversi extraction point, altri mostrano i dati esclusivamente attraverso i grafici non lasciando possibilità di confrontare i risultati.

4.1.2 Valutazione AMSTAR 2 per revisioni sistematiche

Anche la valutazione qualitativa delle revisioni e meta-analisi risulta medio-bassa qualità.

Lo strumento AMSTAR 2 ⁽⁵⁴⁾ ha evidenziato, tra quelli selezionati, 1 studio di qualità moderata, 3 di bassa qualità e i rimanenti di qualità molto bassa (Appendice 4, Tabella 10).

Nella maggioranza delle revisioni almeno un item critico non viene adeguatamente soddisfatto, il che ne pregiudica la qualità. In particolare, tra gli item rilevanti:

Protocol registered before commencement of the review (item 2)

In 4 revisioni gli autori non hanno dichiarato l'uso di un protocollo. L'utilizzo del protocollo è una procedura che garantisce la sistematicità e la ripetibilità, nel caso di una valutazione più approfondita, della revisione stessa. Non è un sistema rigido, ogni modifica dal protocollo può essere fatta ma va motivata e riportata, questo procedimento è necessario e utile sia per lasciare traccia del percorso svolto dagli autori nella stesura della revisione, sia come punto di riferimento agli autori stessi. La mancanza di un protocollo rende non ripetibile e non valutabile il percorso che ha portato alla stesura della revisione e quindi, il discostarsi da questo, ne aumenta il rischio di bias.

Adequacy of the literature search (item4)

In tutte le revisioni è stata condotta una ricerca esaustiva della letteratura, almeno parzialmente. Questo comporta la ricerca di almeno tre database differenti e, nel caso del sì pieno, anche l'implementazione della letteratura tramite lettura della bibliografia e di altre fonti.

Justification for excluding individual studies (item 7)

Tre revisioni non forniscono una lista degli studi esclusi dopo lettura del Full text. Per una valutazione approfondita, l'impatto degli studi esclusi dalla revisione è un passo utile alla sua valutazione. L'assenza di una lista di studi esclusi rende ovviamente impossibile conoscerne, qualora necessario, sia l'esistenza stessa che il motivo della loro esclusione.

Risk of bias from individual studies being included in the review (item 9)

Tutte le revisioni hanno previsto una valutazione almeno parzialmente soddisfacente del risk of bias. Un'adeguata valutazione degli studi, che compongono la base della revisione, è necessaria

per evitare, controllare o adeguare problematiche presenti alla baseline, bias di selezione, bias di misurazione e risultati e bias riguardanti la selezione selettiva di analisi, risultati, o entrambi.

Appropriateness of meta-analytical methods (item 11)

Delle cinque revisioni sistematiche prese in esame, 3 riportano un'analisi quantitativa e tutte eseguono un soddisfacente metodo di combinazione dei risultati riportando esplicitamente i principi sui quali basano la loro decisione di effettuare una meta-analisi dei dati dagli studi inclusi, seppur non facendolo attraverso il protocollo, non presente in due dei tre studi che effettuano la meta-analisi, ma nel capitolo dedicato all'analisi dei dati.

Consideration of risk of bias when interpreting the results of the review (item 13)

Solo in una revisione gli autori non hanno considerato il rischio di bias nella discussione dei risultati. Il rischio di bias negli studi è un passo fondamentale nella valutazione degli errori sistematici degli studi, una loro mancata discussione nel capitolo dei risultati rischia di distorcere il giudizio dei risultati.

Assessment of presence and likely impact of publication bias (item 15)

Tutte le revisioni, tra quelle che hanno fatto una meta-analisi, valutano o discutono in modo appropriato eventuali bias di pubblicazione.

4.2 Sintesi dei dati

Sono stati estratti i dati relativi alle misure di outcome dei singoli studi e suddivisi in sottogruppi per intervento e per outcome, breve medio o lungo (Appendice 3, Tabella 6, Tabella 7, Tabella 8, Tabella 9).

4.2.1 Corticosteroidi

9 RCT (^{56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64}) e 1 revisione sistematica (²⁰) hanno indagato l'efficacia delle iniezioni di cortisone per il trattamento della spalla dolorosa per un totale di 1484 pazienti (780 nella revisione e 704 negli RCT).

Le caratteristiche della popolazione variano tra gli studi considerati (Tabella 5). La media della durata dei sintomi varia da un minimo di 2.7 settimane (⁵⁸) ad una media di 2-3 anni in uno studio presente nella revisione sistematica (⁶⁵).

I dati estratti indicano che l'evidenza di efficacia nel breve termine delle iniezioni di cortisone è conflittuale.

Due studi (^{56, 60}), che mettono a confronto iniezione di corticosteroidi con un intervento placebo, mostrano una differenza significativa di riduzione del dolore tra i differenti gruppi a favore del CSI (corticosteroid injections). Mentre dei tre studi che considerano interventi fisioterapeutici (kinesio-taping, esercizio o terapia manuale) (^{58, 59, 61}) come controllo, solo in uno (⁶¹) si è registrato una differenza significativa della funzionalità e del dolore a favore dell'iniezione di corticosteroidi mentre nessuna differenza è stata registrata per gli altri studi.

Due studi (^{63, 64}) hanno indagato l'efficacia del corticosteroidi confrontandoli con il PRP. Uno studio ha indagato il dolore non mostrando nessuna differenza tra i gruppi mentre il secondo studio ha indagato la funzionalità non riscontrando nessuna differenza.

Questi dati concordano con quelli presenti nella revisione sistematica dove si riporta una conflittuale evidenza di efficacia nel breve termine delle iniezioni di corticosteroidi su placebo ed esercizi. Nella revisione tre studi (^{66, 65, 67}) che comparano iniezioni di corticosteroidi a placebo mostrano un effetto significativo di riduzione del dolore, il dato è però in contrasto con tutti gli studi nei quali i NSAIDs orali (^{66, 67, 68, 69, 70, 71}) erano prescritti dove nessuna differenza significativa di outcome tra i gruppi è stata trovata.

Nel medio e nel lungo periodo nessun risultato ha mostrato una differenza significativa tra il gruppo di intervento e il controllo. Solo uno studio (⁶⁰), che ha comparato corticosteroidi con l'acido ialuronico ha mostrato un effetto superiore delle iniezioni di corticosteroidi nel ridurre il dolore nel medio periodo, tuttavia tale effetto è svanito nell'outcome a lungo termine. In contrasto un altro studio (⁶²) comparando il dolore a 12 settimane ha riportato una riduzione del dolore significativamente maggiore nel gruppo di acido ialuronico mentre un ultimo studio (⁶⁴) ha riportato una significatività a favore delle iniezioni di corticosteroidi nel lungo periodo.

Questi dati possono essere paragonati ai dati della revisione nella quale è presente una assenza di differenza in tutti gli studi presi in considerazione e in tutti gli outcome estratti, nel medio e lungo termine.

Tre studi (^{62, 58, 57}) indagano il ROM. I tre studi che comparano il cortisone con Proloterapia (⁵⁷) o con l'acido ialuronico (⁶²) non mostrano nessuna superiorità di un intervento sull'altro in nessuno dei tempi di estrazione dei dati, lo studio che compara CSI a kinesio-taping (⁵⁸) mostra solo una differenza nell'estensione attiva (a favore del kinesio-taping) a 1 mese ma la differenza tra i gruppi sparisce nel controllo successivo.

Solo uno studio (⁵⁷) investiga la forza comparando CSI a Proloterapia e mostrando una maggior forza espressa dal sovraspinato nel gruppo PRP a 3 e 6 mesi, tuttavia i dati successivi non mostrano il mantenimento di questa differenza nei successivi follow up.

4.2.2 PRP

12 studi (^{63, 64, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81}) hanno indagato l'efficacia delle iniezioni di PRP per un totale di 819 pazienti. Data l'assenza di revisioni di buona qualità compatibili con i nostri criteri di inclusione, nessuna revisione è stata presa come starting point.

Le caratteristiche dalla popolazione variano tra gli studi selezionati per quanto riguarda la modalità dei criteri di inclusione, la tipologia di controllo e la posologia dell'infiltrato.

Tre studi (^{72, 74, 75}) indagano l'efficacia del PRP post chirurgia per rottura cuffia dei rotatori mentre gli altri indagano per tendinopatia o spalla dolorosa. In 8 studi (^{73, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81}) per la conferma della diagnosi è stata utilizzata una MRI o MRA, mentre per uno (⁶³) era sufficiente il test di Neer e in un altro (⁶⁴) il solo criterio di inclusione era la presenza di dolore alla spalla misurato con un punteggio misurato scala VAS minore di 5 da almeno 6 settimane.

L'efficacia di un'iniezione è stata indagata in 4 studi (^{63, 72, 77, 79}), fino a 2 iniezioni in due studi (^{73, 76}), tre iniezioni in due studi (^{78, 80}) e 4 iniezioni in 4 studi (^{64, 74, 75, 81}).

Nel breve periodo i risultati sono discordanti.

Quattro studi (^{72,73,79,81}) indagano PRP vs placebo. Dei quattro, tre (^{73,79,81}) riportano dati sul dolore e nessuno ha riportato una differenza tra i gruppi; lo stesso risultato viene riportato per i due studi che indagano la funzionalità (^{79,72}).

Cinque studi (^{75,76,78,80,74}) hanno indagato le iniezioni di PRP ed intervento fisioterapico (di cui due post operazione (^{74,75})). Quattro studi (^{74,76,78,80}) hanno indagato l'outcome dolore, in uno studio (⁷⁴) non è stata osservata nessuna differenza di risultato tra i gruppi esaminati, in due studi (^{78,80}) si è registrata la superiorità del PRP, nel primo solo per la VAS a riposo, mentre la VAS durante il sonno aveva una differenza significativa già alla baseline, mentre al contrario in uno studio (⁷⁶) è stata mostrata la superiorità degli esercizi rispetto al PRP.

Quattro studi (^{74,76,78,80,75}) riportano i dati sulla funzionalità nel breve termine. 2 studi (^{74,76}) non mostrano nessuna differenza rispetto al controllo, uno (⁸⁰) mostra miglioramento significativo mentre (⁷⁸) mostra un'assenza di significatività nel breve periodo ma alla baseline era presente una differenza significativa tra le due misurazioni, e (⁷⁵) non fornisce i dati ne indaga questo timepoint nonostante confermi di averli raccolti.

Nessuna differenza significativa è stata mostrata nell'outcome umanistico (SF12) nell'unico studio che l'ha indagata (⁷⁴).

Due studi (^{74,76}) indagano Rom e forza, di questi uno (⁷⁴) non riporta differenze tra i gruppi in nessuno dei due parametri mentre l'altro (⁷⁶) riporta un miglioramento significativo del rom in abduzione e della forza rotazione interna a favore del gruppo di fisioterapia.

Tre studi (^{63,64,77}) hanno indagato PRP vs cortisone. Due (^{63,77}) hanno indagato l'outcome dolore non riportando differenze tra i gruppi, uno (⁶³) ha indagato la funzionalità e anche in questo caso, nessuna differenza significativa tra i due gruppi è stata riportata.

Nel medio e lungo periodo

Analogamente ai risultati nel breve periodo dei 4 studi (^{72,73,79,81}) che indagano PRP vs placebo solo uno studio (⁸¹) ha riportato una differenza significativa tra i gruppi nell'outcome dolore nel lungo periodo a favore del PRP, tuttavia solo in questo studio l'iniezione di controllo non ha avuto un effetto After-before statisticamente significativo. Gli altri 3 gruppi non hanno riportato nessuna differenza in nessuno dei timepoint e in nessuno degli outcome considerati.

Per quanto riguarda gli studi che comparano PRP a esercizi uno studio ⁽⁸⁰⁾ ha mostrato miglioramento a favore del PRP sia a medio che lungo termine negli outcome di dolore e funzionalità mentre negli altri quattro studi ^(74, 75, 76, 78) in due ^(74, 75) non sono state trovate differenze a nessun punto di estrazione dei risultati mentre in uno ⁽⁷⁶⁾ il miglioramento nel medio termine a favore del gruppo di esercizi negli outcome di dolore, funzionalità e forza ma questo vantaggio non si è, mantenuto nel lungo termine dove l'unico dato significativo è la forza in ABD sempre a favore del gruppo con esercizi e nell'ultimo ⁽⁷⁸⁾ la differenza tra i due trattamenti era a favore della fisioterapia nell'outcome a lungo termine.

Uno studio ⁽⁷⁴⁾ indaga SF 12 ma non riporta nessuna differenza tra i gruppi sia nel medio che nel lungo termine.

Tre studi ^(63, 64, 77) hanno indagato iniezioni di PRP confrontate con iniezioni di cortisone. Due studi ^(63, 77) hanno indagato l'ambito dolore riportando in uno studio ⁽⁷⁷⁾ un miglioramento significativo nel medio ma non nel lungo termine mentre, all'opposto, in uno ⁽⁶⁴⁾ è stato riscontrato un miglioramento significativo nel lungo termine ma non nel medio. Uno ⁽⁶³⁾ ha indagato la funzionalità ma non è stata riportata nessuna differenza né nel medio che nel lungo termine.

4.2.3 Capsulite

Due revisioni sistematiche sono state valutate e prese in considerazione ^(83, 84), tuttavia nessun nuovo RCT è stato trovato, successivo alle revisioni, che potesse rispondere ai requisiti di inclusione.

Nella revisione più recente ⁽⁸⁴⁾, dove si mettono a confronto 2 o più interventi farmacologici, gli autori riportano un significativo vantaggio clinico a favore delle iniezioni di corticosteroidi nel breve periodo nel confronto con i controlli superando anche la MCID. Nella valutazione degli outcome compositi nel breve e medio termine una differenza statisticamente significativa è stata raggiunta e sono state prodotte ampie dimensioni di effetto quando è stato considerato la somministrazione di iniezioni di cortisone in più siti. Riguardo all'efficacia degli altri interventi farmacologici gli autori non hanno osservato differenze statistiche nel confronto con il placebo.

Nella seconda revisione ⁽⁸³⁾ sono state indagate le iniezioni di corticosteroidi confrontate con un intervento fisioterapico. Gli autori riportano una media dimensione di effetto in favore

dell'iniezione di corticosteroidi contro l'intervento fisioterapico. Quest'ampiezza di effetto si riduce negli outcome a medio e lungo termine.

4.2.4 Acido ialuronico

L'efficacia delle iniezioni di acido ialuronico a livello della spalla dolorosa è stata indagata da una revisione e 5 RCT per una popolazione totale rispettivamente di 1676 e 394 soggetti.

La diagnosi attribuita ai soggetti varia da lesione parziale di cuffia, tendinopatia dei muscoli della cuffia, capsulite adesiva e subacromial impingement syndrome.

La revisione ⁽⁸⁵⁾ ha indagato l'utilizzo di acido ialuronico rispetto ad iniezioni di cortisone, altri tipi di acido ialuronico o placebo. Per quanto riguarda l'intensità del dolore nel breve termine i dati indicano un miglioramento maggiore nei soggetti trattati con acido ialuronico rispetto al placebo, con buona omogeneità tra gli studi, purtroppo non sono presenti dati riguardanti il medio e lungo termine.

Per quanto riguarda il ROM a medio e lungo termine sono state indagate l'abduzione e l'extra rotazione, in entrambe non ci sono differenze significative tra l'utilizzo di acido ialuronico o placebo.

Il confronto tra acido ialuronico e corticosteroidi è stato indagato solo in termini di funzionalità, i dati si sono dimostrati a favore dell'acido ialuronico a breve termine, ma a medio e lungo termine non sono state osservate differenze.

Infine, per quanto riguarda il confronto tra diversi tipi di acido ialuronico si può affermare che abbiamo lo stesso effetto in termini di riduzione del dolore e incremento del ROM.

Gli RCTs che sono stati inclusi per completare la revisione sono 5:

2 RCTs indagano in soggetti con subacromial impingement syndrome l'efficacia delle iniezioni di acido ialuronico rispetto a quelle di corticosteroidi. Per quanto riguarda il dolore i due studi riportano risultati contrastanti: in entrambi è presente una differenza statisticamente significativa a breve e medio termine, ma in uno studio ⁽⁶⁰⁾ è a favore del gruppo trattato con corticosteroidi, nell'altro invece è a favore dell'acido ialuronico ⁽⁶²⁾. A lungo termine in entrambi gli studi non viene individuata alcuna differenza significativa tra i due trattamenti.

Solo uno dei due studi indaga il ROM attivo e a nessun follow up sono presenti differenze significative ⁽⁶²⁾.

2 RCTs ^(86, 87) indagano in pazienti con tendinite del sovraspinato le iniezioni di acido ialuronico rispetto al trattamento convenzionale con fisioterapia e programma di esercizi domiciliare. In entrambi gli studi viene indagato il dolore a breve e medio termine e non è segnalata nessuna differenza statisticamente significativa tra i due gruppi. Solo in uno studio ⁽⁸⁶⁾ dei due vengono riportati i risultati a lungo termine e anche in questo caso non è riportata alcuna differenza significativa. Sempre in questo studio viene indagato il ROM attivo riscontrando nessuna differenza significativa tra i due gruppi di trattamento né a breve che medio o lungo termine.

1 RCT ⁽⁸¹⁾ studia il trattamento con iniezione di acido ialuronico rispetto al placebo in una popolazione di soggetti con lesione parziale di cuffia. È stato indagato solo il dolore ed è stata riscontrata una differenza significativa a breve medio e lungo termine a favore del trattamento con acido ialuronico concorde con le evidenze riportate dalla revisione.

4.2.5 NSAID

In letteratura è stata trovata una sola revisione ⁽⁴⁴⁾ riguardante il trattamento con iniezione di NSAID, contenente tra i vari studi solo 3 RCT pertinenti per una popolazione totale di 130 soggetti. Tutti e 3 gli studi indagano pazienti con diagnosi di shoulder impingement syndrome o lesione parziale di cuffia con trattamento di confronto iniezioni di corticosteroidi.

Il follow up a breve termine è riportato solo da due studi e in modo contrastante: uno studio non riporta differenza statisticamente significativa tra i due gruppi in termini di riduzione del dolore e miglioramento della funzionalità, mentre nell'altro è riportata una differenza statisticamente significativa a favore delle iniezioni di corticosteroidi. Solo uno studio riporta i dati del follow up a lungo termine segnalando una differenza significativa a favore del trattamento con NSAID sia nella riduzione del dolore sia nell'aumento di funzionalità.

4.2.6 Proloterapia

Una revisione ⁽⁴⁸⁾ e 3 RCT sono stati utilizzati per indagare l'efficacia delle infiltrazioni di proloterapia su popolazione totale di 194 soggetti nella revisione e 149 negli studi randomizzati. Nella revisione sono inclusi due studi con soggetti affetti da dolore cronico, entrambi riportano nel follow up a lungo termine differenze statisticamente significative tra il gruppo di intervento

e il gruppo di controllo, quale placebo, a favore della proloterapia sia in termini di riduzione del dolore sia di incremento della funzionalità; non sono riportati i risultati a breve e medio termine.

Tra gli studi individuati due (^{88,51}) indagano soggetti con tendinosi del sovraspinato o lesione parziale di cuffia utilizzando come trattamento di controllo il trattamento conservativo comprendente fisioterapia e un programma di esercizi domiciliari. Uno studio (⁸⁸) dei due presenta solo il follow up a medio termine riportando nessuna differenza significativa tra i due gruppi per quanto riguarda la funzionalità e il ROM attivo.

Il secondo studio (⁵¹) riporta per la riduzione del dolore una differenza significativa a breve, medio e lungo termine a favore della proloterapia. Per quanto riguarda la funzionalità abbiamo una differenza significativa favorevole al gruppo di intervento a medio e lungo termine trovandosi in contrasto con lo studio precedente ma in accordo con la revisione. Infine, per il ROM attivo non ci sono differenze significative a nessun follow up.

1 RCT (⁵⁷) indaga in soggetti con tendinopatia del sovraspinato l'efficacia della proloterapia rispetto ai corticosteroidi. L'outcome preso in considerazione è il ROM attivo e non sono presenti differenze significative tra i due gruppi di intervento a nessuno dei tre follow up breve, medio e lungo termine.

5 DISCUSSIONE

La presente revisione si è posta come obiettivo indagare la presenza in letteratura di studi inerenti all'efficacia delle infiltrazioni nei soggetti affetti da dolore di spalla, in termini di risoluzione del sintomo dolore e miglioramento della funzionalità con ricaduta sulla qualità della vita. L'argomento è molto ampio se si considerano le molteplici tipologie di infiltrazione, le caratteristiche della popolazione su cui vengono eseguite, la modalità di accesso e così via; si è cercato di indagare ogni modalità per avere un resoconto completo per poter comprendere come e quando il loro utilizzo può ritenersi utile.

Stilare un elaborato inerente all'efficacia delle infiltrazioni si è verificato complesso non solo per la vastità dell'argomento ma anche per le lacune presenti in letteratura. Gli RCTs presenti riguardanti l'argomento sono per la maggior parte di dubbia o bassa qualità: i bias spesso riguardano la mancanza di sufficiente chiarezza in merito alla randomizzazione, la cecità

dell'esaminatore e dei pazienti, e l'eventuale presenza di deviazioni dall'intervento. Anche le revisioni analizzate si sono rivelate di scarsa qualità a causa soprattutto della mancanza di un protocollo e di informazioni riguardanti la motivazione per l'esclusione degli studi scartati.

5.1 Corticosteroidi

Questa revisione ha mostrato, in maniera concorde ad altre revisioni, che l'efficacia delle infiltrazioni di corticosteroidi nella spalla dolorosa non è per nulla chiara: negli studi che adottano il placebo come controllo, le iniezioni di corticosteroidi vengono considerate maggiormente efficaci, ma negli studi in cui il confronto è rappresentato da un trattamento attivo da parte del non sono emerse differenze significative. Nel medio e lungo periodo è presente maggior concordanza tra gli studi poiché non sembrano esserci differenze significative tra i soggetti appartenenti al gruppo di intervento o al gruppo di controllo in termini di sintomo doloroso o di funzionalità.

5.2 PRP

Tra gli studi che indagano l'utilizzo di iniezioni di PRP non è presente concordanza. Nel breve termine solo un paio di studi evidenzia la superiorità delle infiltrazioni di PRP rispetto al placebo o al trattamento fisioterapico, ma per la maggior parte di essi le differenze tra i vari interventi non sono abbastanza consistenti da poter considerare superiore uno dei due gruppi di intervento. Anche nel medio e lungo termine vengono riportati dati non concordanti tra loro: sia nel confronto con il placebo sia con il trattamento fisioterapico pochi studi si dimostrano a favore del PRP, pochi a favore del trattamento di confronto e una maggioranza riporta l'assenza di differenze significative tra i gruppi posti a confronto.

5.3 Capsulite adesiva

Durante il processo di elaborazione dei dati riguardante la capsulite adesiva si è ritenuto opportuno, vista la grande quantità di studi presenti in letteratura, analizzarla separatamente, seguendo un criterio diagnostico piuttosto che una categorizzazione all'interno delle tipologie di infiltrato; Due sono state le revisioni prese in esame. Nella revisione che indaga e confronta l'utilizzo di farmaci è emerso come, tra i vari interventi infiltrativi, quali PRP, acido ialuronico e NSAID, le infiltrazioni di corticosteroidi si siano dimostrate essere maggiormente efficaci nella riduzione del dolore e nel miglioramento della funzionalità, in particolare nel breve termine. La seconda revisione analizza invece i risultati ottenuti dalle infiltrazioni di corticosteroidi rispetto al trattamento fisioterapico, le conclusioni raggiunte permettono di

ipotizzare che il trattamento con corticosteroidi sia maggiormente efficace rispetto alla sola fisioterapia, in particolare nel breve termine.

5.4 Acido ialuronico

Gli studi inerenti alle infiltrazioni di acido ialuronico in letteratura si trovano in numero veramente esiguo e non permettono di giungere a delle considerazioni finali consistenti; secondo i dati raccolti l'utilizzo dell'acido ialuronico sembra essere superiore al placebo in tutti gli studi in particolar modo nel breve termine. Non possiamo però affermare se sia superiore all'infiltrazione di corticosteroidi o al trattamento fisioterapico ed esercizi in quanto sono presenti studi con risultati contrastanti. Nel medio e lungo periodo non vengono riscontrate differenze in merito al dolore, il ROM o la funzionalità, ma il numero esiguo di studi non permette di considerarla una sicurezza.

5.5 NSAIDs

Per quanto riguarda le iniezioni di NSAID gli studi sono solo tre poiché sono gli unici che corrispondono ai nostri criteri di inclusione e tutti e tre utilizzano come controllo le infiltrazioni di corticosteroidi. Nel breve termine i risultati sono contrastanti e sono riportati solo da due studi. Nel medio e lungo periodo i risultati vengono riportati solo da uno studio. Non è possibile fare alcuna considerazione in merito alle infiltrazioni di NSAID per la grande mancanza di dati presente in letteratura.

5.6 Proloterapia

Infine, è stata indagata la proloterapia, anche riguardo a questa modalità di trattamento sono presenti pochi studi in letteratura e i dati sono contrastanti fra loro. I risultati a breve termine sono riportati solo da due studi che si ritrovano in contrasto tra loro in quanto uno si dimostra favorevole alla proloterapia e l'altro non ha evidenziato differenze con il trattamento di controllo con corticosteroidi. Anche nel medio e lungo periodo sono presenti discordanze tra gli studi poiché metà di essi è a favore della proloterapia e l'altra metà non riporta differenze significative.

Questo elaborato di revisione della letteratura non ci permette di giungere a delle conclusioni certe su quale sia la modalità di infiltrazione maggiormente efficace da considerare in caso di dolore aspecifico di spalla. Gli studi che indagano alcune tipologie di iniezioni sono ancora esigui, ma soprattutto si dimostrano di qualità scarsa e con risultati contrastanti tra loro.

Il motivo per cui si sono rilevati dati contrastanti potrebbe essere legato alla grande eterogeneità degli studi che sono stati analizzati all'interno di ogni categoria di iniezione. Le caratteristiche della popolazione presa in esame e le modalità di iniezione rappresentano una potenziale variabile associata all'eterogeneità così come le varie tipologie di accesso, il numero di volte che è stata ripetuta l'infiltrazione e le dosi di infiltrato.

Questa revisione ha alcuni punti di forza tra cui la ricerca della letteratura e screening degli articoli effettuati entrambi in parallelo e indipendentemente dai due revisori con eventuale discussione di discordanze, e l'utilizzo di strumenti di misura validi e adatti a valutare la qualità degli studi, quali ROB e AMSTAR-2.

Tuttavia, sono presenti anche alcuni limiti, dalla bassa qualità degli studi inclusi e il numero esiguo di papers trovati per alcune tipologie di infiltrato, alla variabilità delle caratteristiche dei soggetti presi in esame. Ulteriori limiti sono costituiti dalla limitazione della ricerca a studi in lingua italiana e inglese e il mancato inserimento tra i criteri di inclusione di alcune scale quali WORC, ASES, CONSTANT e UCLA e soprattutto la mancanza di indagine su eventi potenzialmente avversi legati alla somministrazione delle iniezioni. È inoltre da tenere in considerazione la limitata esperienza dei due revisori nell'applicazione delle scale per la valutazione della qualità degli studi, e la poca dimestichezza nella conduzione della ricerca e nell'analisi dei dati riportati, che potrebbero essere fonte di errori nell'elaborazione della revisione.

6 CONCLUSIONI

In letteratura attualmente, riguardo l'efficacia delle infiltrazioni nella spalla dolorosa il numero di studi è limitato in particolare per alcune tipologie di infiltrato, nel complesso tuttavia, quelli esistenti sono di bassa qualità.

Gli studi mostrano eterogeneità sia per quanto riguarda le caratteristiche dei soggetti sia per le molteplici modalità di infiltrazione quali differente infiltrato, dose del farmaco, numero di iniezioni, punto di accesso e soprattutto è ancora fonte di dibattito la definizione di spalla dolorosa.

Tra le varie possibilità di infiltrazione esaminate le iniezioni di corticosteroidi sembrerebbero dare risultati, seppur limitati e transitori, nel breve periodo, in tutti gli altri casi i dati mostrano risultati conflittuali tra loro.

Questi risultati sono in linea con quanto la letteratura riporta. Diverse revisioni sistematiche riportano per le iniezioni di cortisone (le più rappresentate a livello di letteratura), scarsa efficacia e quando presente di transitoria e lieve entità.

In un management di spalla dove circa il 33% degli interventi in primary care è effettuato tramite infiltrazione e più spesso attraverso l'utilizzo di corticosteroidi, un risultato di questa entità non può essere considerato sufficiente specialmente se utilizzato come unica scelta terapeutica.

Pensiamo che ulteriori sforzi debbano essere fatti in primo luogo per categorizzare e definire meglio la condizione di spalla dolorosa in modo tale da poter definire con più accuratezza il miglior intervento possibile. In secondo luogo, ci auspichiamo che in futuro vengano condotti ulteriori studi per esaminare più a fondo le capacità delle infiltrazioni a livello di spalla, in particolare è necessario che gli studi siano di qualità maggiore e più omogenei tra loro per quanto riguarda le caratteristiche dei soggetti e le modalità infiltrative.

1. Cook T, Lewis J. Rotator cuff-related shoulder pain: To inject or not to inject? *J Orthop Sports Phys Ther.* 2019;49(5):289-293. doi:10.2519/jospt.2019.0607
2. Ottenheijm RP, Joore MA, Walenkamp GH, 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.* 2011;12(1):154. doi:10.1186/1471-2474-12-154
3. Bot SDM, Van Der Waal JM, Terwee CE, et al. Incidence and prevalence of complaints of the neck and upper extremity in general practice. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(1):118-123. doi:10.1136/ard.2003.019349
4. Greving K, Dorrestijn O, Winters JC, et al. Incidence, prevalence, and consultation rates of shoulder complaints in general practice. *Scand J Rheumatol.* 2012;41(2):150-155. doi:10.3109/03009742.2011.605390

5. Buchbinder R, Green S, Youd JMM. Corticosteroid injections for shoulder pain. *Physiotherapy*. 2003;89(3):140. doi:10.1016/s0031-9406(05)61026-7
6. Kuijpers T, Van Tulder MW, Van Der Heijden GJMG, Bouter LM, Van Der Windt DAWM. Costs of shoulder pain in primary care consultants: A prospective cohort study in The Netherlands. *BMC Musculoskelet Disord*. 2006;7:1-8. doi:10.1186/1471-2474-7-83
7. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain*. 2006;10(4):287-333. doi:10.1016/j.ejpain.2005.06.009
8. Van Rijn RM, Huisstede BM, Koes BW, Burdorf A. Associations between work-related factors and specific disorders of the shoulder - A systematic review of the literature. *Scand J Work Environ Heal*. 2010;36(3):189-201. doi:10.5271/sjweh.2895
9. Shanahan EM, Sladek R. Shoulder pain at the workplace. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2011;25(1):59-68. doi:10.1016/j.berh.2011.01.008
10. Littlewood C, May S, Walters S. Epidemiology of Rotator Cuff Tendinopathy: A Systematic Review. *Shoulder Elb*. 2013;5(4):256-265. doi:10.1111/sae.12028
11. Winters JC, Sobel JS, Groenier KH, Arendzen JH, Meyboom-de Jong B. The long-term course of shoulder complaints: A prospective study in general practice. *Rheumatology*. 1999;38(2):160-163. doi:10.1093/rheumatology/38.2.160
12. Silverstein BA, Viikari-Juntura E, Fan ZJ, Bonauto DK, Bao S, Smith C. Natural course of nontraumatic rotator cuff tendinitis and shoulder symptoms in a working population. *Scand J Work Environ Heal*. 2006;32(2):99-108. doi:10.5271/sjweh.985
13. Veeger HEJ, van der Helm FCT. Shoulder function: The perfect compromise between mobility and stability. *J Biomech*. 2007;40(10):2119-2129. doi:10.1016/j.jbiomech.2006.10.016
14. Petchprapa CN, Beltran LS, Jazrawi LM, Kwon YW, Babb JS, Recht MP. The rotator interval: A review of anatomy, function, and normal and abnormal MRI appearance. *Am J Roentgenol*. 2010;195(3):567-576. doi:10.2214/AJR.10.4406
15. Saccomanno MF, De Ieso C, Milano G. Acromioclavicular joint instability: Anatomy, biomechanics and evaluation. *Joints*. 2014;2(2):87-92. doi:10.11138/jts/2014.2.2.087
16. Renfree KJ, Wright TW. Anatomy and biomechanics of the acromioclavicular and sternoclavicular joints. *Clin Sports Med*. 2003;22(2):219-237. doi:10.1016/S0278-

5919(02)00104-7

17. Juel NG, Natvig B. Shoulder diagnoses in secondary care, a one year cohort. *BMC Musculoskelet Disord*. 2014;15(1):1-8. doi:10.1186/1471-2474-15-89
18. 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*. 1996;49(2):141-149. doi:10.1016/0895-4356(95)00519-6
19. Schellingerhout JM, Verhagen AP, Thomas S, Koes BW. Lack of uniformity in diagnostic labeling of shoulder pain: Time for a different approach. *Man Ther*. 2008;13(6):478-483. doi:10.1016/j.math.2008.04.005
20. Coombes BK, Bisset L, Vicenzino B. Efficacy and safety of corticosteroid injections and other injections for management of tendinopathy: A systematic review of randomised controlled trials. *Lancet*. 2010;376(9754):1751-1767. doi:10.1016/S0140-6736(10)61160-9
21. Hegedus EJ, Goode AP, Cook CE, et al. Which physical examination tests provide clinicians with the most value when examining the shoulder? Update of a systematic review with meta-analysis of individual tests. *Br J Sports Med*. 2012;46(14):964-978. doi:10.1136/bjsports-2012-091066
22. Hegedus EJ, Cook C, Lewis J, Wright A, Park JY. Combining orthopedic special tests to improve diagnosis of shoulder pathology. *Phys Ther Sport*. 2015;16(2):87-92. doi:10.1016/j.ptsp.2014.08.001
23. Hegedus EJ, Goode A, Campbell S, et al. Physical examination tests of the shoulder: A systematic review with meta-analysis of individual tests. *Br J Sports Med*. 2008;42(2):80-92. doi:10.1136/bjism.2007.038406
24. Hanchard NCA, Lenza M, Handoll HHG, Takwoingi Y. Physical tests for shoulder impingements and local lesions of bursa, tendon or labrum that may accompany impingement. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(4). doi:10.1002/14651858.CD007427.pub2
25. Kvalvaag E, Anvar M, Karlberg AC, et al. Shoulder MRI features with clinical correlations in subacromial pain syndrome: A cross-sectional and prognostic study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2017;18(1):1-10. doi:10.1186/s12891-017-1827-3
26. Diercks R, Bron C, Dorrestijn O, et al. Guideline for diagnosis and treatment of subacromial pain syndrome. *Acta Orthop*. 2014;85(3):314-322.

doi:10.3109/17453674.2014.920991

27. Wylie JD, Suter T, Potter MQ, Granger EK, Tashjian RZ. Mental Health Has a Stronger Association with Patient-Reported Shoulder Pain and Function Than Tear Size in Patients with Full-Thickness Rotator Cuff Tears. 2016:251-256.
28. Girish G, Lobo LG, Jacobson JA, Morag Y, Miller B, Jamadar DA. Ultrasound of the shoulder: Asymptomatic findings in men. *Am J Roentgenol*. 2011;197(4):713-719. doi:10.2214/AJR.11.6971
29. Handoll HH, Hanchard NC, Lenza M, Buchbinder R. Rotator Cuff Tears and Shoulder Impingement: A Tale of Two Diagnostic Test Accuracy Reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013:1-2. doi:10.1002/14651858.ed000068
30. Lewis JS. Rotator cuff tendinopathy/subacromial impingement syndrome: Is it time for a new method of assessment? *Br J Sports Med*. 2009;43(4):259-264. doi:10.1136/bjsm.2008.052183
31. McClure PW, Michener LA. Staged Approach for Rehabilitation Classification: Shoulder Disorders (STAR–Shoulder). *Phys Ther*. 2015;95(5):791-800. doi:10.2522/ptj.20140156
32. Klintberg IH, Cools AMJ, Holmgren TM, et al. Consensus for physiotherapy for shoulder pain. *Int Orthop*. 2015;39(4):715-720. doi:10.1007/s00264-014-2639-9
33. Ristori D, Miele S, Rossettini G, Monaldi E, Arceri D, Testa M. Towards an integrated clinical framework for patient with shoulder pain. *Arch Physiother*. 2018;8(1):1-11. doi:10.1186/s40945-018-0050-3
34. Linsell L, Dawson J, Zondervan K, et al. Prevalence and incidence of adults consulting for shoulder conditions in UK primary care; patterns of diagnosis and referral. *Rheumatology*. 2006;45(2):215-221. doi:10.1093/rheumatology/kei139
35. Johansson K, Öberg B, Adolfsson L, et al. A combination of systematic review and clinicians' beliefs in interventions for subacromial pain. *Br J Gen Pract*. 2002;52(475):145-152.
36. Gross C, Dhawan A, Harwood D, Gochanour E, Romeo A. Glenohumeral Joint Injections: A Review. *Sports Health*. 2013;5(2):153-159. doi:10.1177/1941738112459706
37. Monseau AJ, Nizran PS. Common injections in musculoskeletal medicine. *Prim Care*. 2013;40(4):987-1000, ix-x. doi:10.1016/j.pop.2013.08.012

38. Gelber JD, Mohamadi A, Chan JJ, et al. Corticosteroid Injections Give Small and Transient Pain Relief in Rotator Cuff Tendinosis: A Meta-analysis. *Clin Orthop Relat Res.* 2017;475(1):232-243. doi:10.1007/s11999-016-5002-1
39. Babatunde OO, Jordan JL, Van Der Windt DA, et al. Effective treatment options for musculoskeletal pain in primary care: A systematic overview of current evidence. *PLoS One.* 2017;12(6):1-30. doi:10.1371/journal.pone.0178621
40. Gaujoux-Viala C, Dougados M, Gossec L. Efficacy and safety of steroid injections for shoulder and elbow tendonitis: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(12):1843-1849. doi:10.1136/ard.2008.099572
41. Cook T, Lowe CM, Maybury M, et al. Are corticosteroid injections more beneficial than anaesthetic injections alone in the management of rotator cuff-related shoulder pain? A systematic review. *Br J Sports Med.* 2018;52(8):497-504. doi:10.1136/bjsports-2016-097444
42. Bellamy N, Campbell J, Welch V, Gee TL, Bourne R, Wells GA. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;2006(2). doi:10.1002/14651858.CD005321.pub2
43. Osti L, Buda M, del Buono A, et al. Clinical evidence in the treatment of rotator cuff tears with hyaluronic acid. *Muscles Ligaments Tendons J.* 2015;5(4):270-275. doi:10.11138/mltj/2015.5.4.270
44. Sun Y, Chen J, Li H, Jiang J, Chen S. Steroid Injection and Nonsteroidal Anti-inflammatory Agents for Shoulder Pain: A PRISMA Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(50):e2216. doi:10.1097/MD.0000000000002216
45. Bar-Or D, Rael LT, Brody EN. Use of Saline as a Placebo in Intra-articular Injections in Osteoarthritis: Potential Contributions to Nociceptive Pain Relief. *Open Rheumatol J.* 2017;11(1):16-22. doi:10.2174/1874312901711010016
46. Wang C, Xu M, Guo W, Wang Y, Zhao S, Zhong L. Clinical efficacy and safety of platelet-rich plasma in arthroscopic full-thickness rotator cuff repair: A meta-analysis. *PLoS One.* 2019;14(7):e0220392. doi:10.1371/journal.pone.0220392
47. Miller LE, Parrish WR, Roides B, Bhattacharyya S. Efficacy of platelet-rich plasma injections for symptomatic tendinopathy: Systematic review and meta-analysis of randomised injection-controlled trials. *BMJ Open Sport Exerc Med.* 2017;3(1):1-11. doi:10.1136/bmjsem-2017-000237

48. Hauser RA, Lackner JB, Steilen-Matias D, Harris DK. A systematic review of dextrose prolotherapy for chronic musculoskeletal pain. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord*. 2016;9:139-159. doi:10.4137/CMAMD.S39160
49. Lee D-HH, Kwack K-SS, Rah UW, Yoon S-HH. Prolotherapy for Refractory Rotator Cuff Disease: Retrospective Case-Control Study of 1-Year Follow-Up. *Arch Phys Med Rehabil*. 2015;96(11):2027-2032. doi:10.1016/j.apmr.2015.07.011
50. Bertrand H, Reeves KD, Bennett CJ, Bicknell S, Cheng A-LL. Dextrose Prolotherapy Versus Control Injections in Painful Rotator Cuff Tendinopathy. *Arch Phys Med Rehabil*. 2016;97(1):17-25. doi:10.1016/j.apmr.2015.08.412
51. Seven MM, Ersen O, Akpancar S, et al. Effectiveness of prolotherapy in the treatment of chronic rotator cuff lesions. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2017;103(3):427-433. doi:10.1016/j.otsr.2017.01.003
52. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009;6(7). doi:10.1371/journal.pmed.1000097
53. Shamseer L, Moher D, Clarke M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (prisma-p) 2015: Elaboration and explanation. *BMJ*. 2015;349(January):1-25. doi:10.1136/bmj.g7647
54. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, 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. doi:10.1136/bmj.j4008
55. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011;343(7829):1-9. doi:10.1136/bmj.d5928
56. Kim Y-S, Jin H-K, Lee H-J, Cho H-L, Lee W-S, Jang H-J. Is It Safe to Inject Corticosteroids Into the Glenohumeral Joint After Arthroscopic Rotator Cuff Repair? *Am J Sports Med*. 2019;47(7):1694-1700. doi:10.1177/0363546519843910
57. Cole B, Lam P, Hackett L, Murrell GACC. Ultrasound-guided injections for supraspinatus tendinopathy: corticosteroid versus glucose prolotherapy - a randomized controlled clinical trial. *Shoulder Elb*. 2018;10(3):170-178. doi:10.1177/1758573217708199
58. Subaşı V, Çakır T, Arıca Z, et al. Comparison of efficacy of kinesiological taping and

- subacromial injection therapy in subacromial impingement syndrome. *Clin Rheumatol*. 2016;35(3):741-746. doi:10.1007/s10067-014-2824-7
59. Daniel I. Rhon, Robert B. Boyles JAC. One-year outcome of subacromial corticosteroid injection compared with manual physical therapy for the management of the unilateral shoulder impingement syndrome: a pragmatic randomized trial [with consumer summary]. *Ann Intern Med* 2014 Aug 5;161(3):161-169. 2014.
 60. Penning LIFF, de Bie RA, Walenkamp GHIMIM. The effectiveness of injections of hyaluronic acid or corticosteroid in patients with subacromial impingement: A three-arm randomised controlled trial. *J Bone Jt Surg - Ser B*. 2012;94 B(9):1246-1252. doi:10.1302/0301-620X.94B9.28750
 61. Crawshaw DP, Helliwell PS, Hensor EMEA, Hay EM, Aldous SJ, Conaghan PG. Exercise therapy after corticosteroid injection for moderate to severe shoulder pain: large pragmatic randomised trial. *BMJ*. 2010;340(7762):c3037. doi:10.1136/bmj.c3037
 62. Kim Y-S, Park J-Y, Lee C-S, Lee S-J. Does hyaluronate injection work in shoulder disease in early stage? A multicenter, randomized, single blind and open comparative clinical study. *J shoulder Elb Surg*. 2012;21(6):722-727. doi:10.1016/j.jse.2011.11.009
 63. Barreto RB, Azevedo AR, Gois MC de, Freire MRDM, Silva DS, Cardoso JC. Platelet-Rich Plasma and Corticosteroid in the Treatment of Rotator Cuff Impingement Syndrome: Randomized Clinical Trial. *Rev Bras Ortop*. 2019;54(6):636-643. doi:10.1016/j.rboe.2018.03.002
 64. Damjanov N, Barac B, Colic J, Stevanovic V, Zekovic A, Tulic G. The efficacy and safety of autologous conditioned serum (ACS) injections compared with betamethasone and placebo injections in the treatment of chronic shoulder joint pain due to supraspinatus tendinopathy: a prospective, randomized, double-blind, control. *Med Ultrason*. 2018;20(3):335-341. doi:10.11152/mu-1495
 65. Alvarez CM, Litchfield R, Jackowski D, Griffin S, Kirkley A. A prospective, double-blind, randomized clinical trial comparing subacromial injection of betamethasone and xylocaine to xylocaine alone in chronic rotator cuff tendinosis. *Am J Sports Med*. 2005;33(2):255-262. doi:10.1177/0363546504267345
 66. Adebajo AO, Nash P, Hazleman BL. A prospective double blind dummy placebo controlled study comparing triamcinolone hexacetonide injection with oral diclofenac 50 mg TDS in patients with rotator cuff tendinitis. *J Rheumatol*. 1990;17(9):1207-1210.
 67. Petri M, Dobrow R, Neiman R, Whiting-O'Keefe Q, Seaman WE. Randomized, double-

- blind, placebo-controlled study of the treatment of the painful shoulder. *Arthritis Rheum.* 1987;30(9):1040-1045. doi:10.1002/art.1780300911
68. Akgün K, Birtane M, Akarirmak U, et al. Is local subacromial corticosteroid injection beneficial in subacromial impingement syndrome? *Clin Rheumatol.* 2004;23(6):496-500. doi:10.1007/s10067-004-0930-7
 69. Alvarez-Nemegyei J, Bassol-Perea A, Rosado Pasos J. [Efficacy of the local injection of methylprednisolone acetate in the subacromial impingement syndrome. A randomized, double-blind trial]. *Reumatol Clin.* 2008;4(2):49-54. doi:10.1016/S1699-258X(08)71799-6
 70. Cloke DJ, Watson H, Purdy S, Steen IN, Williams JR, JR CDWHPSSIW. A pilot randomized, controlled trial of treatment for painful arc of the shoulder. *J shoulder Elb Surg.* 2008;17(1 Suppl):17S-21S. doi:10.1016/j.jse.2007.07.005
 71. White RH, Paull DM, Fleming KW. Rotator cuff tendinitis: comparison of subacromial injection of a long acting corticosteroid versus oral indomethacin therapy. *J Rheumatol.* 1986;13(3):608-613.
 72. Snow M, Hussain F, Pagkalos J, et al. The Effect of Delayed Injection of Leukocyte-Rich Platelet-Rich Plasma (LR-PRP) Following Rotator Cuff Repair on Patient Function: A randomized Double-Blind Controlled Trial. *Arthroscopy.* 2019;36(3):648-657. doi:10.1016/j.arthro.2019.09.026
 73. Schwitzguebel AJ, Kolo FC, Tirefort J, et al. Efficacy of Platelet-Rich Plasma for the Treatment of Interstitial Supraspinatus Tears: A Double-Blinded, Randomized Controlled Trial. *Am J Sports Med.* 2019;47(8):1885-1892. doi:10.1177/0363546519851097
 74. Wang A, McCann P, Colliver J, et al. Do postoperative platelet-rich plasma injections accelerate early tendon healing and functional recovery after arthroscopic supraspinatus repair? A randomized controlled trial. *Am J Sports Med.* 2015;43(6):1430-1437. doi:10.1177/0363546515572602
 75. Ebert JR, Wang A, Smith A, et al. A Midterm Evaluation of Postoperative Platelet-Rich Plasma Injections on Arthroscopic Supraspinatus Repair: A Randomized Controlled Trial. *Am J Sports Med.* 2017;45(13):2965-2974. doi:10.1177/0363546517719048
 76. Nejati P, Ghahremaninia A, Naderi F, Gharibzadeh S, Mazaherinezhad A, A NPGANFGSM. Treatment of subacromial impingement syndrome: platelet-rich plasma or exercise therapy? A randomized controlled trial. *Orthop J Sport Med* 2017

May;5(5)2325967117702366.

2017;5(5):2325967117702366.

doi:10.1177/2325967117702366

77. Shams A, El-Sayed M, Gamal O, Ewes W. Subacromial injection of autologous platelet-rich plasma versus corticosteroid for the treatment of symptomatic partial rotator cuff tears. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2016;26(8):837-842. doi:10.1007/s00590-016-1826-3
78. Ilhanli I, Guder N, Gul M. Platelet-rich plasma treatment with physical therapy in chronic partial supraspinatus tears. *Iran red crescent Med J*. 2015;17(9). doi:10.5812/ircmj.23732
79. Kesikburun S, Tan AK, Yilmaz B, et al. Platelet-rich plasma injections in the treatment of chronic rotator cuff tendinopathy: a randomized controlled trial with 1-year follow-up. *Am J Sports Med*. 2013;41(11):2609-2616. doi:10.1177/0363546513496542
80. Akan O, Mete BD, Kocyigit H, Bayram KB, Yilmaz HE, Tosun A. Efficacy of ultrasound guided platelet-rich plasma in the repair of partial and full-thickness supraspinatus tears. *Int J Clin Exp Med*. 2019;12(9):11918-11929. <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01995514/full>.
81. Cai YU, Sun Z, Liao B, Song Z, Xiao T, Zhu P. Sodium Hyaluronate and Platelet-Rich Plasma for Partial-Thickness Rotator Cuff Tears. *Med Sci Sports Exerc*. 2019;51(2):227-233. doi:10.1249/MSS.0000000000001781
82. Alexandre Laedermann Adrien JPSJTFKANAK. Efficacy of Platelet-Rich Plasma for the Treatment of Interstitial Supraspinatus Lesions: a Randomized, Double-Blinded, Controlled Trial. *Am Acad Orthop Surg*. 2019. doi:10.1177/2325967119S00210
83. FL BVBS, Blanchard V, Barr S, et al. The effectiveness of corticosteroid injections compared with physiotherapeutic interventions for adhesive capsulitis: a systematic review. *Physiother* 2010 Jun;96(2):95-107. 2010;96(2):95-107. doi:10.1016/j.physio.2009.09.003
84. Kitridis D, Tsikopoulos K, Bisbinas I, Papaioannidou P, Givissis P. Efficacy of Pharmacological Therapies for Adhesive Capsulitis of the Shoulder: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Am J Sports Med*. 2019;47(14):3552-3560. doi:10.1177/0363546518823337
85. Saito S, Furuya T, Kotake S. Therapeutic effects of hyaluronate injections in patients with chronic painful shoulder: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(7):1009-1018. doi:10.1002/acr.20174

86. Özgen M, Firat S, Sarsan AA, et al. Short- and long-term results of clinical effectiveness of sodium hyaluronate injection in supraspinatus tendinitis. *Rheumatol Int.* 2012;32(1):137-144. doi:10.1007/s00296-010-1577-0
87. Flores C, Balius R, Alvarez G, et al. Efficacy and Tolerability of Peritendinous Hyaluronic Acid in Patients with Supraspinatus Tendinopathy: a Multicenter, Randomized, Controlled Trial. *Sport Med - open.* 2017;3(1):22. doi:10.1186/s40798-017-0089-9
88. George J, Li SC, Jaafar Z, Hamid MSA. Comparative Effectiveness of Ultrasound-Guided Intratendinous Prolotherapy Injection with Conventional Treatment to Treat Focal Supraspinatus Tendinosis. *Scientifica (Cairo).* 2018;2018:4384159. doi:10.1155/2018/4384159

7 APPENDICE

7.1 Appendice 1 Protocollo Prisma-P

1. Informazioni amministrative

Titolo: “Il ruolo delle infiltrazioni nel trattamento della spalla dolorosa”

Identificazione: revisione sistematica della letteratura

Update: -

Registrazione: -

Autori: Miatello Marta, Mora Mattia

Contatti: miatello.marta@gmail.com mattia.mora.1991@gmail.com

Contributi:

Amendements: nessuno

Supporto:

Sources: nessuno

Sponsor: nessuno

Ruolo degli sponsor: nessuno

Metodi

Criteri di eleggibilità	8	<p>Study design: saranno inclusi studi randomized controlled trials (RCTs), e revisioni sistematiche. Saranno escluse tutte le altre tipologie di studio e studi senza full text reperibile.</p> <p>Partecipanti: saranno inclusi studi che esaminano una popolazione di uomini adulti, di 18 anni o più, con dolore alla spalla sia nel trattamento conservativo che nel post-operatorio. Sono stati invece esclusi soggetti con dolore di spalla di carattere neurologico, con fratture, dislocazioni o osteoartrite.</p> <p>Saranno inclusi studi che indagano sia adulti che bambini se i dati per l'analisi sono stati riportate separatamente.</p> <p>Interventions: il trattamento selezionato sono le infiltrazioni intraarticolari alla spalla di qualsiasi accesso, sia ecoguidate che non, con PRP, corticosteroidi, acido ialuronico, soluzioni saline ipertoniche, antiinfiammatori non steroidei, anestetici locali, proloterapia.</p> <p>Comparators: saranno considerati studi che riportano una comparazione con placebo, trattamento fisioterapico, qualsiasi somministrazione di esercizi (domiciliari o guidati), educazione, altri trattamenti anche differenti tipologie di iniezioni.</p> <p>Outcomes: stati analizzati studi che riportano come outcome primari:</p> <p>Dolore (tramite scala VAS, NRS, McGill Pain, LANSS o tramite pain drawing con body chart).</p> <p>Range of motion (gradi articolari di movimento) attivo e passivo.</p>
-------------------------	---	--

		<p>Funzionalità (SPADI, DASH, Quick Dash).</p> <p>Forza (scala Kendall e dinamometro)</p> <p>Qualità della vita (scala SF 36 e SF 12)</p> <p>Se gli outcome sono riportati attraverso misurazioni composite, i dati sono stati estratti e trattati come dati individuali.</p> <p>Time stamp: l'ultima ricerca sarà effettuata a febbraio 2020 compreso.</p> <p>Timeliness: gli studi saranno selezionati anche in base al follow up, saranno inclusi nello studio papers con follow up maggiori di 3 mesi per indagare il beneficio dell'infiltrazione anche sul medio-lungo periodo.</p> <p>Study type: revisione sistematica della letteratura</p>
Fonti di informazione	9	<p>La ricerca sarà condotta tramite l'utilizzo di medical subject headings (MeSH) e parole chiave correlate al dolore di spalla e alle infiltrazioni, questi saranno poi combinati tra loro utilizzando gli operatori booleani AND, OR, e NOT.</p> <p>La nostra ricerca sarà condotta su MEDLINE tramite PUB MED. Dopo che la stringa di ricerca in medline sarà conclusa, sarà adattata come sintassi e MesH terms agli altri database PEDro e Cochrane library.</p> <p>La ricerca della letteratura sarà limitata a humans subject.</p> <p>L'assenza di full text in lingua inglese o italiana e l'impossibilità di reperirlo anche tramite il contatto con gli autori costituisce un criterio di esclusione.</p>
Strategia di ricerca	10	<p>Saranno ricercati tutti gli studi senza limiti di lingua o data di pubblicazione, tuttavia saranno inclusi nella revisione solamente articoli in lingua inglese o italiana e quelli che rispondono positivamente ai criteri di inclusione ed esclusione precedentemente elencati.</p>

Per la ricerca saranno utilizzati i seguenti termini MeSH e parole chiave sul database MEDLINE tramite il motore di ricerca PubMed::

P:

Shoulder pain

Shoulder impingement syndrome

Rotator Cuff Impingements

Impingement, Rotator Cuff

Coracohumeral Impingement Syndrome

Coracoid Impingement Syndrome

Subacromial Impingement Syndrome

Coracohumeral Impingement

Rotator cuff injuries

Cuff Injury, Rotator

Injuries, Rotator Cuff

Rotator Cuff Tears

Tear, Rotator Cuff

Rotator Cuff Tendinitis

Rotator Cuff Tendinosis

Tendinitis, Rotator Cuff

Bursitis

Bursitides

		<p>Frozen Shoulder</p> <p>Adhesive Capsulitis</p> <p>Capsulitis</p> <p>Capsulitides, Adhesive</p> <p>Shoulder Adhesive Capsulitis</p> <p>Shoulder Injuries</p> <p>Injury, Shoulder</p> <p>SLAP Tears</p> <p>Shoulder Injury</p> <p>I:</p> <p>Adrenal cortex hormones</p> <p>Hormones, Adrenal Cortex</p> <p>Corticosteroids</p> <p>Corticoids</p> <p>Hyaluronic acid</p> <p>Acid, Hyaluronic</p> <p>Amo Vitrax</p> <p>Hyaluronate Sodium</p> <p>Hyaluronan</p> <p>Platelet-Rich Plasma</p> <p>Plasma, Platelet-Rich</p>
--	--	---

		<p>Platelet Rich Plasma</p> <p>Prolotherapy</p> <p>Prolotherapies</p> <p>Proliferation Therapy</p> <p>Therapy, Proliferation</p> <p>Saline Solution, Hypertonic</p> <p>Hypertonic Solutions, Saline</p> <p>Saline Hypertonic Solutions</p> <p>Solutions, Saline Hypertonic</p> <p>Sodium Chloride Solution, Hypertonic</p> <p>Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal</p> <p>NSAIDs</p> <p>Nonsteroidal Anti-Inflammatory Agents</p> <p>Analgesics, Anti-Inflammatory</p> <p>Aspirin Like Agents</p> <p>Anesthetics, Local</p> <p>Local Anesthetics</p> <p>Conduction-Blocking Anesthetics</p> <p>Anesthetics, Conduction-Blocking</p> <p>Anesthetics, Topical</p>
--	--	--

	<p>C:</p> <p>Placebos</p> <p style="padding-left: 40px;">Sham Treatment</p> <p>Physical Therapy Modalities</p> <p style="padding-left: 40px;">Modalities, Physical Therapy</p> <p style="padding-left: 40px;">Physiotherapy</p> <p style="padding-left: 40px;">Physical Therapy Techniques</p> <p style="padding-left: 40px;">Group Physiotherapy</p> <p>Exercise Therapy</p> <p style="padding-left: 40px;">Exercise Therapies</p> <p style="padding-left: 40px;">Rehabilitation Exercise</p> <p style="padding-left: 40px;">Remedial Exercise</p> <p style="padding-left: 40px;">Therapy, Exercise</p> <p>Rehabilitation</p> <p style="padding-left: 40px;">Habilitation</p> <p>O:</p> <p>Visual Analog Scale</p> <p>Treatment outcome</p> <p style="padding-left: 40px;">Patient Relevant Outcome</p> <p style="padding-left: 40px;">Clinical Effectiveness</p> <p style="padding-left: 40px;">Treatment Effectiveness</p> <p style="padding-left: 40px;">Rehabilitation Outcome</p> <p style="padding-left: 40px;">Clinical Efficacy</p> <p>I vari costrutti del PICO sono stati combinati tra loro nei seguenti modi:</p>
--	--

P and I:

((((((((((((((((((((((((((((((((((("Shoulder Pain"[MeSH Terms]) OR "Shoulder Pain") OR "Shoulder Impingement Syndrome"[MeSH Terms]) OR "Shoulder Impingement Syndrome") OR "Rotator Cuff Impingement") OR "Impingement, Rotator Cuff") OR "Coracohumeral Impingement Syndrome") OR "Coracoid Impingement Syndrome") OR "Subacromial Impingement Syndromes") OR "Coracohumeral Impingement") OR "Rotator Cuff Injuries"[MeSH Terms]) OR "Rotator Cuff Injuries") OR "Cuff Injury, Rotator") OR "Injuries, Rotator Cuff") OR "Rotator Cuff Tears") OR "Tear, Rotator Cuff") OR "Rotator Cuff Tendinitis") OR "Rotator Cuff Tendinosis") OR "Tendinitis, Rotator Cuff") OR "Bursitis"[MeSH Terms]) OR "Bursitis") OR "Bursitides") OR "Frozen Shoulder") OR "Adhesive Capsulitis") OR "Capsulitis") OR "Capsulitides, Adhesive") OR "Shoulder Adhesive Capsulitides") OR "Shoulder Injuries"[MeSH Terms]) OR "Shoulder Injuries") OR "Injury, Shoulder") OR "SLAP Tears") OR "Shoulder Injury")) AND (((((((((((((((((((((((((((((((((((("Adrenal Cortex Hormones"[MeSH Terms]) OR "Adrenal Cortex Hormones") OR "Hormones, Adrenal Cortex") OR "Corticosteroids") OR "Corticoids") OR "Hyaluronic Acid"[MeSH Terms]) OR "Hyaluronic Acid") OR "Acid, Hyaluronic") OR "Amo Vitrax") OR "Hyaluronate Sodium") OR "Hyaluronan") OR "Platelet-Rich Plasma"[MeSH Terms]) OR "Platelet-Rich Plasma") OR "Plasma, Platelet-Rich") OR "Platelet Rich Plasma") OR "Prolotherapy"[MeSH Terms]) OR "Prolotherapy") OR "Prolotherapies") OR "Proliferation Therapy") OR "Therapy, Proliferation") OR "Saline Solution, Hypertonic"[MeSH Terms]) OR "Saline Solution, Hypertonic") OR "Hypertonic Solutions, Saline") OR "Saline Hypertonic Solutions") OR "Solutions, Saline Hypertonic") OR "Sodium Chloride Solutions, Hypertonic") OR "Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal"[MeSH Terms]) OR "Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal") OR "NSAIDs") OR "Non Steroidal Anti Inflammatory Agents") OR "Analgesics, Anti-Inflammatory") OR "Aspirin Like Agents") OR "Anesthetics, Local"[MeSH Terms]) OR "Anesthetics, Local") OR

	<p>"Local Anesthetics") OR "Conduction Blocking Anesthetics") OR "Anesthetics, Conduction Blocking") OR "Anesthetics, Topical")</p> <p>P and I and C:</p> <p>((("Shoulder Pain"[MeSH Terms]) OR "Shoulder Pain") OR "Shoulder Impingement Syndrome"[MeSH Terms]) OR "Shoulder Impingement Syndrome") OR "Rotator Cuff Impingement") OR "Impingement, Rotator Cuff") OR "Coracohumeral Impingement Syndrome") OR "Coracoid Impingement Syndrome") OR "Subacromial Impingement Syndromes") OR "Coracohumeral Impingement") OR "Rotator Cuff Injuries"[MeSH Terms]) OR "Rotator Cuff Injuries") OR "Cuff Injury, Rotator") OR "Injuries, Rotator Cuff") OR "Rotator Cuff Tears") OR "Tear, Rotator Cuff") OR "Rotator Cuff Tendinitis") OR "Rotator Cuff Tendinosis") OR "Tendinitis, Rotator Cuff") OR "Bursitis"[MeSH Terms]) OR "Bursitis") OR "Bursitides") OR "Frozen Shoulder") OR "Adhesive Capsulitis") OR "Capsulitis") OR "Capsulitides, Adhesive") OR "Shoulder Adhesive Capsulitides") OR "Shoulder Injuries"[MeSH Terms]) OR "Shoulder Injuries") OR "Injury, Shoulder") OR "SLAP Tears") OR "Shoulder Injury")) AND (("Adrenal Cortex Hormones"[MeSH Terms]) OR "Adrenal Cortex Hormones") OR "Hormones, Adrenal Cortex") OR "Corticosteroids") OR "Corticoids") OR "Hyaluronic Acid"[MeSH Terms]) OR "Hyaluronic Acid") OR "Acid, Hyaluronic") OR "Amo Vitrax") OR "Hyaluronate Sodium") OR "Hyaluronan") OR "Platelet-Rich Plasma"[MeSH Terms]) OR "Platelet-Rich Plasma") OR "Plasma, Platelet-Rich") OR "Platelet Rich Plasma") OR "Prolotherapy"[MeSH Terms]) OR "Prolotherapy") OR "Prolotherapies") OR "Proliferation Therapy") OR "Therapy, Proliferation") OR "Saline Solution, Hypertonic"[MeSH Terms]) OR "Saline Solution, Hypertonic") OR "Hypertonic Solutions, Saline") OR "Saline Hypertonic Solutions") OR "Solutions, Saline Hypertonic") OR "Sodium Chloride Solutions, Hypertonic") OR "Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal"[MeSH Terms]) OR "Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal") OR</p>
--	---

	<p>"NSAIDs") OR "Non Steroidal Anti Inflammatory Agents") OR "Analgesics, Anti-Inflammatory") OR "Aspirin Like Agents") OR "Anesthetics, Local"[MeSH Terms]) OR "Anesthetics, Local") OR "Local Anesthetics") OR "Conduction Blocking Anesthetics") OR "Anesthetics, Conduction Blocking") OR "Anesthetics, Topical")) AND (((((((((((((((("Placebos"[MeSH Terms]) OR "Placebos") OR "Sham Treatment") OR "Physical Therapy Modalities"[MeSH Terms]) OR "Physical Therapy Modalities") OR "Modalities, Physical Therapy") OR "Physiotherapy") OR "Physical Therapy Technique") OR "Group Physiotherapy") OR "Exercise Therapy"[MeSH Terms]) OR "Exercise Therapy") OR "Exercise Therapies") OR "Rehabilitation Exercise") OR "Remedial Exercises") OR "Therapy, Exercise") OR "Rehabilitation"[MeSH Terms]) OR "Rehabilitation") OR "Habilitation")</p> <p>P and I and C and O:</p> <p>((((((((((((((((((((((((((((((((("Shoulder Pain"[MeSH Terms]) OR "Shoulder Pain") OR "Shoulder Impingement Syndrome"[MeSH Terms]) OR "Shoulder Impingement Syndrome") OR "Rotator Cuff Impingement") OR "Impingement, Rotator Cuff") OR "Coracohumeral Impingement Syndrome") OR "Coracoid Impingement Syndrome") OR "Subacromial Impingement Syndromes") OR "Coracohumeral Impingement") OR "Rotator Cuff Injuries"[MeSH Terms]) OR "Rotator Cuff Injuries") OR "Cuff Injury, Rotator") OR "Injuries, Rotator Cuff") OR "Rotator Cuff Tears") OR "Tear, Rotator Cuff") OR "Rotator Cuff Tendinitis") OR "Rotator Cuff Tendinosis") OR "Tendinitis, Rotator Cuff") OR "Bursitis"[MeSH Terms]) OR "Bursitis") OR "Bursitides") OR "Frozen Shoulder") OR "Adhesive Capsulitis") OR "Capsulitis") OR "Capsulitides, Adhesive") OR "Shoulder Adhesive Capsulitides") OR "Shoulder Injuries"[MeSH Terms]) OR "Shoulder Injuries") OR "Injury, Shoulder") OR "SLAP Tears") OR "Shoulder Injury")) AND (((((((((((((((((((((((((((((((("Adrenal Cortex Hormones"[MeSH Terms]) OR "Adrenal Cortex Hormones") OR "Hormones, Adrenal Cortex") OR "Corticosteroids") OR "Corticoids") OR "Hyaluronic</p>
--	--

	<p>Acid"[MeSH Terms]) OR "Hyaluronic Acid") OR "Acid, Hyaluronic") OR "Amo Vitrax") OR "Hyaluronate Sodium") OR "Hyaluronan") OR "Platelet-Rich Plasma"[MeSH Terms]) OR "Platelet-Rich Plasma") OR "Plasma, Platelet-Rich") OR "Platelet Rich Plasma") OR "Prolotherapy"[MeSH Terms]) OR "Prolotherapy") OR "Prolotherapies") OR "Proliferation Therapy") OR "Therapy, Proliferation") OR "Saline Solution, Hypertonic"[MeSH Terms]) OR "Saline Solution, Hypertonic") OR "Hypertonic Solutions, Saline") OR "Saline Hypertonic Solutions") OR "Solutions, Saline Hypertonic") OR "Sodium Chloride Solutions, Hypertonic") OR "Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal"[MeSH Terms]) OR "Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal") OR "NSAIDs") OR "Non Steroidal Anti Inflammatory Agents") OR "Analgesics, Anti-Inflammatory") OR "Aspirin Like Agents") OR "Anesthetics, Local"[MeSH Terms]) OR "Anesthetics, Local") OR "Local Anesthetics") OR "Conduction Blocking Anesthetics") OR "Anesthetics, Conduction Blocking") OR "Anesthetics, Topical")) AND (((((((((((((((("Placebos"[MeSH Terms]) OR "Placebos") OR "Sham Treatment") OR "Physical Therapy Modalities"[MeSH Terms]) OR "Physical Therapy Modalities") OR "Modalities, Physical Therapy") OR "Physiotherapy") OR "Physical Therapy Technique") OR "Group Physiotherapy") OR "Exercise Therapy"[MeSH Terms]) OR "Exercise Therapy") OR "Exercise Therapies") OR "Rehabilitation Exercise") OR "Remedial Exercises") OR "Therapy, Exercise") OR "Rehabilitation"[MeSH Terms]) OR "Rehabilitation") OR "Habilitation")) AND (((((((("Visual Analog Scale"[MeSH Terms]) OR "Visual Analog Scale") OR "Treatment Outcome"[MeSH Terms]) OR "Treatment Outcome") OR "Patient-Relevant Outcome") OR "Clinical Effectiveness") OR "Treatment Effectiveness") OR "Rehabilitation Outcome") OR "Clinical Efficacy")</p> <p>La stringa di ricerca che permette di ottenere il maggior numero di report pertinenti è quella composta da P and I.</p>
--	--

		All'interno del costrutto "intervention" del PICO non sarà inserito il termine MeSH "Injections, Intra-Articular" perché limita il numero di risultati andando ad escludere alcuni articoli pertinenti.
Selezione degli studi	11	<p>Data management: Gli studi raccolti dai diversi database saranno raccolti nel programma mendeley per essere in un primo momento filtrati per eliminare le doppie copie, e per facilitare la gestione e l'analisi dei dati.</p> <p>Selection process: Lo screening degli studi sarà eseguito indipendentemente da due revisori attraverso la lettura dei titoli e degli abstract, seguendo i criteri di eleggibilità e di esclusione. Per gli studi che non potranno essere inclusi o esclusi solo tramite la lettura del titolo sarà utilizzato il full text. Laddove anche questo non bastasse per includere o escludere gli studi, ulteriori domande saranno poste agli autori del papers.</p> <p>Una volta concluso il processo in maniera indipendente sarà unito il lavoro e saranno risolti i disaccordi tramite una discussione o, dove questo non bastasse, tramite la decisione di un terzo revisore. Tutto il processo sarà riportato in un diagramma di flusso come presentato nel Prisma statement.</p> <p>Data collection process: i dati saranno estratti da un revisore e successivamente controllati da un secondo revisore secondo la tabella sotto riportata.</p>
Data items	12	Estrarremo dagli studi oltre al titolo e all'autore anche le caratteristiche dei partecipanti come sesso, età (in decenni), condizione clinica di partenza, la tipologia di sostanza iniettata e se riportato anche la modalità e l'accesso dell'iniezione. Se presente la tipologia di confronto sia esso sham, fisioterapia, educazione, esercizi sia domiciliari che guidati o altra tipologia di sostanza infiltrata. Gli outcome su dolore, funzionalità e rom

		attivo e passivo, forza e qualità della vita. Eventuali effetti collaterali del trattamento.
Outcomes and prioritisation	13	<p>Come outcome clinico sarà analizzato il dolore attraverso la scala VAS, NRS, McGill Pain, LANSS o tramite pain drawing con body chart. Come outcome umanistico sarà indagato il dolore e disabilità attraverso le scale SPADI, DASH o Quick DASH e la qualità di vita tramite la scala SF 36 e SF 12.</p> <p>Abbiamo scelto di studiare la risposta al trattamento in differenti fasi, dividendo in 3 tempi la raccolta dei dati: risposta a breve termine con follow up da 0 a 1 mese; risposta a medio termine con follow up da 1 a 3 mesi e risposta a lungo periodo con follow up da 3 mesi fino ad 1 anno.</p>
Rischio di bias nei singoli studi	14	<p>Per la valutazione del rischio di bias negli studi sarà utilizzata la scala ROB Cochrane/CASP.</p> <p>Per la valutazione del rischio nelle revisioni sistematiche sarà valutato il rischio per ogni studio all'interno della revisione riportando semplicemente come alto, basso o rischio non chiaro per ogni studio i seguenti Bias: random sequence generation, allocation concealment, blinding of participants and personnel, blinding of outcome assessment, incomplete outcome data, selective reporting, e valutato nel complesso il rischio di Bias nella revisione sistematica.</p> <p>Il rischio di bias sarà valutato indipendentemente da due revisori e successivamente unite, le differenze saranno risolte tramite discussione e nel caso non fosse possibile arrivare ad una soluzione sarà chiesto un parere definitivo ad un terzo revisore.</p>
Sintesi dei dati		Verrà effettuata una sintesi qualitativa dei dati. Le evidenze riguardanti i dati saranno esposte in modo discorsivo, organizzate in paragrafi e sottoparagrafi secondo la tipologia di infiltrazione.

7.2 Appendice 2 Stringhe di ricerca

Stringa di ricerca per il database Pubmed

((((((((((((((((((((((((((((((((((("Shoulder Pain"[MeSH Terms]) OR "Shoulder Pain") OR "Shoulder Impingement Syndrome"[MeSH Terms]) OR "Shoulder Impingement Syndrome") OR "Rotator Cuff Impingement") OR "Impingement, Rotator Cuff") OR "Coracohumeral Impingement Syndrome") OR "Coracoid Impingement Syndrome") OR "Subacromial Impingement Syndromes") OR "Coracohumeral Impingement") OR "Rotator Cuff Injuries"[MeSH Terms]) OR "Rotator Cuff Injuries") OR "Cuff Injury, Rotator") OR "Injuries, Rotator Cuff") OR "Rotator Cuff Tears") OR "Tear, Rotator Cuff") OR "Rotator Cuff Tendinitis") OR "Rotator Cuff Tendinosis") OR "Tendinitis, Rotator Cuff") OR "Bursitis"[MeSH Terms]) OR "Bursitis") OR "Bursitides") OR "Frozen Shoulder") OR "Adhesive Capsulitis") OR "Capsulitis") OR "Capsulitides, Adhesive") OR "Shoulder Adhesive Capsulitides") OR "Shoulder Injuries"[MeSH Terms]) OR "Shoulder Injuries") OR "Injury, Shoulder") OR "SLAP Tears") OR "Shoulder Injury")) AND (((((((((((((((((((((((((((((((("Adrenal Cortex Hormones"[MeSH Terms]) OR "Adrenal Cortex Hormones") OR "Hormones, Adrenal Cortex") OR "Corticosteroids") OR "Corticoids") OR "Hyaluronic Acid"[MeSH Terms]) OR "Hyaluronic Acid") OR "Acid, Hyaluronic") OR "Amo Vitrax") OR "Hyaluronate Sodium") OR "Hyaluronan") OR "Platelet-Rich Plasma"[MeSH Terms]) OR "Platelet-Rich Plasma") OR "Plasma, Platelet-Rich") OR "Platelet Rich Plasma") OR "Prolotherapy"[MeSH Terms]) OR "Prolotherapy") OR "Prolotherapies") OR "Proliferation Therapy") OR "Therapy, Proliferation") OR "Saline Solution, Hypertonic"[MeSH Terms]) OR "Saline Solution, Hypertonic") OR "Hypertonic Solutions, Saline") OR "Saline Hypertonic Solutions") OR "Solutions, Saline Hypertonic") OR "Sodium Chloride Solutions, Hypertonic") OR "Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal"[MeSH Terms]) OR "Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal") OR "NSAIDs") OR "Non Steroidal Anti Inflammatory Agents") OR "Analgesics, Anti-Inflammatory") OR "Aspirin Like Agents") OR "Anesthetics, Local"[MeSH Terms]) OR "Anesthetics, Local") OR "Local Anesthetics") OR "Conduction Blocking Anesthetics") OR "Anesthetics, Conduction Blocking") OR "Anesthetics, Topical")

Stringa di ricerca per il database Cochrane

- #1 MeSH descriptor: [Shoulder Pain] explode all trees
- #2 MeSH descriptor: [Shoulder Impingement Syndrome] explode all trees
- #3 Rotator Cuff Impingements
- #4 Impingement, Rotator Cuff
- #5 Coracohumeral Impingement Syndrome
- #6 Coracoid Impingement Syndrome
- #7 Subacromial Impingement Syndrome
- #8 Coracohumeral Impingement
- #9 #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8
- #10 MeSH descriptor: [Rotator Cuff Injuries] explode all trees
- #11 Cuff Injury, Rotator
- #12 Injuries, Rotator Cuff
- #13 Rotator Cuff Tears
- #14 Tear, Rotator Cuff
- #15 Rotator Cuff Tendinitis
- #16 Rotator Cuff Tendinosis
- #17 Tendinitis, Rotator Cuff
- #18 #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17
- #19 MeSH descriptor: [Bursitis] explode all trees
- #20 Bursitides
- #21 Frozen Shoulder
- #22 Adhesive Capsulitis
- #23 Capsulitis
- #24 Capsulitides, Adhesive
- #25 Shoulder Adhesive Capsulitis
- #26 #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25
- #27 MeSH descriptor: [Shoulder Injuries] explode all trees
- #28 Injury, Shoulder

- #29 SLAP Tears
- #30 Shoulder Injury
- #31 #27 OR #28 OR #29 OR #30
- #32 #1 OR #9 OR #18 OR #26 OR #31
- #33 MeSH descriptor: [Adrenal Cortex Hormones] explode all trees
- #34 Hormones, Adrenal Cortex
- #35 Corticosteroids
- #36 Corticoids
- #37 #33 OR #34 OR #35 OR #36
- #38 MeSH descriptor: [Hyaluronic Acid] explode all trees
- #39 Acid, Hyaluronic
- #40 Amo Vitrax
- #41 Hyaluronate Sodium
- #42 Hyaluronan
- #43 #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42
- #44 MeSH descriptor: [Platelet-Rich Plasma] explode all trees
- #45 Plasma, Platelet-Rich
- #46 Platelet Rich Plasma
- #47 #44 OR #45 OR #46
- #48 MeSH descriptor: [Prolotherapy] explode all trees
- #49 Prolotherapies
- #50 Proliferation Therapy
- #51 Therapy, Proliferation
- #52 #48 OR #49 OR #50 OR #51
- #53 MeSH descriptor: [Saline Solution, Hypertonic] explode all trees
- #54 Hypertonic Solutions, Saline
- #55 Saline Hypertonic Solutions
- #56 Solutions, Saline Hypertonic
- #57 Sodium Chloride Solution, Hypertonic

- #58 #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57
- #59 MeSH descriptor: [Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal] explode all trees
- #60 NSAIDs
- #61 Nonsteroidal Anti-Inflammatory Agents
- #62 Analgesics, Anti-Inflammatory
- #63 Aspirin Like Agents
- #64 #59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63
- #65 MeSH descriptor: [Anesthetics, Local] explode all trees
- #66 Local Anesthetics
- #67 Conduction-Blocking Anesthetics
- #68 Anesthetics, Conduction-Blocking
- #69 Anesthetics, Topical
- #70 #65 OR #66 OR #67 OR #68 OR #69
- #71 #37 OR #43 OR #47 OR #52 OR #58 OR #64 OR #70
- #72 #32 AND #71

Stringa di ricerca per il database Pedro

shoulder inject*

7.3 Appendice 3 Tabelle sinottiche

TABELLA 2 : ACIDO IALURONICO

Autore	Criteri inclusione ed esclusione	Durata sintomi	N pop. M/F	Età media	Tipologia e dose	Posologia	N pop. M/F	Età media	Tipologia e dose	Posologia	Terapie concomitanti	outcome	Tempo di estrazione dati
Yu Cai, 2018 ⁽⁸¹⁾	Criteri inclusione: Uomini e donne tra i 18 e 55 anni di età, affetti da partial-thickness RCT, con diagnosi iniziale inferiore a 6 mesi. criteri esclusione: Età > 60 anni, RCT secondaria a frattura, pazienti in gravidanza, infezione attiva, storia di disordini mentali, patologie cardio-cerebrovascolari.	13.57 ± 2.03 settimane il trattamento o 13.51 ± 2.39 settimane il controllo	N° = 50 M/F 27/20	38.93 ± 7.35	Iniezione subacromiale di 4 mL di Sodium Hyaluronate	Una volta a settimana per 4 settimane	N° = 50 M/F 27/20	39.87 ± 8.96	Iniezione subacromiale di 4 mL di normal saline	Una volta a settimana per 4 settimane		VAS	Baseline 1 mese 3 mesi 6 mesi 12 mesi
Flores 2017 ⁽⁸⁷⁾	Criteri inclusione: Uomini e donne tra i 18 e 60 anni con tendinopatia del sovraspinato confermata tramite ultrasuono, presente da almeno 4 settimane e VAS minima 6. criteri esclusione: Soggetti che hanno eseguito terapia per lo stesso motivo negli ultimi 6 mesi, soggetti con patologie sistemiche, acromion di tipo III, fratture, dislocazioni, capsulite adesiva, tendinopatia calcifica, rottura totale di cuffia o patologie glenomerali o acromionclavicolari.		N° = 42 M/F 24/17	42.3 (11.5)	Iniezione subacromiale di Sodium Hyaluronate di 40 mg/ 2 mL	Iniezione a 0 e 7 giorni.	N° = 42 M/F 20/22	38.0 (13.1)	Terapia fisica da sola (fisioterapia con esercizio)	Terapia fisica da subito 3 volte a settimana	Terapia fisica (not physical energy 3 volte a settimana)	VAS, ADL	Baseline 7 giorni 15 giorni 30 giorni 90 giorni
Özgen, 2012 ⁽⁸⁶⁾	Criteri inclusione: Soggetti con età > 18 anni con tendinite del sovraspinato diagnosticata in base alla manifestazione e con MRI criteri esclusione: età < 18 anni, fratture, dislocazioni, lacerazioni della cuffia, radicolopatia cervicale, inflammatory joint disease, gravidanza, problematiche della coagulazione, terapia per la stessa problematica negli ultimi 3 mesi.	8.75 ± 4.96 gruppo intervento 9.17 ± 9.90 gruppo di controllo	N° = 12 M/F 9/3	Età media 52.5 ± 8.83	Iniezione intrarticolare di Sodium Hyaluronate 2 mL/16 mg	/	N° = 12 M/F 9/3	58.67 ± 9.80	Programma di esercizio domiciliare	/	Programma di esercizio domiciliare	VAS, ROM attivo	Baseline 3 settimane 3 mesi 4 anni

Kim, 2012 (⁶²)	<p>Criteri inclusione: Soggetti con età > 40 anni, diagnosi di subacromial impingement syndrome, dolore da almeno 3 mesi</p> <p>criteri esclusione: soggetti con rotator cuff tears, che hanno già eseguito infiltrazioni, diabete mellito, fratture, osteoartrite, infezioni.</p>		N° = 38 M/F 11/27	Età media 55.9 ± 7.9	Infiltrazione subacromiale di Sodium hyaluronate 20 mg/2 ml	Una volta a settimana per tre settimane	N° = 42 M/F 17/25	54.1 ± 7.7	Infiltrazione subacromiale di dexamethasone 5 mg/ 1 mL diluito con 4 ml lidocaine e 5 ml di saline		VAS, ROM attivo	Baseline 3 settimane 6 settimane 12 settimane	
Penning, 2012 (⁶⁰)	<p>Criteri inclusione: Soggetti con età > 18 anni, con dolore di spalla a riposo o in movimento, con diagnosi di subacromial impingement</p> <p>criteri esclusione: dolore da meno di 6 settimane, trattamento con infiltrazione di corticosteroidi nei precedenti 3 mesi, allergia alla lidocaina, acido ialuronico o steroidi, gravidanza, demenza, infezioni all'articolazione della spalla, tumore, osteoporosi, artrite reumatoide, dolore riferito dal rachide cervicale, spondilite anchilosante, patologie neurologiche, polimialgia, wad</p>	51.9 (68.9) settimane gruppo di intervento 40.1 (62.2) settimane gruppo di controllo	N° = 51 M/F 24/27	Età media 53 ± 12	Infiltrazione subacromiale di un composto di 8 ml lidocaina 1% e 2 ml di acido ialuronico	Tre iniezioni a distanza di tre settimane ognuna	N° = 55 M/F 24/31	54 ± 11	Infiltrazione subacromiale di un composto di 8 ml di lidocaina 1% e 2 ml NaCl 0.9%	Tre iniezioni a distanza di tre settimane ognuna	-	VAS	Baseline 3 settimane 6 settimane 12 settimane 26 settimane

TABELLA 3: PROLOTERAPIA

Autore	Criteri inclusione ed esclusione	Durata sintomi	N pop. M/F	Età media	Tipologia e dose	Posologia	N pop. M/F	Età media	Tipologia e dose	Posologia	Terapie concomitanti	outcome	Tempo di estrazione dati
Cole, 2017 (⁵⁷)	<p>Criteri inclusione: Tendinopatia sintomatica del sovraspinato diagnosticata tramite la clinica e l'ultrasuono, soggetti con età > 18 anni</p> <p>criteri esclusione: chirurgia della spalla nei precedenti 12 mesi, lesione di cuffia >50%, tendinite calcifica, capsulite adesiva, osteoartrite, artrite infiammatoria, frattura nei 6 mesi precedenti, tumori, osteonecrosi</p>	23 ± 43 mesi nel gruppo di intervento 28 ± 25 mesi nel gruppo di controllo	N° = 17 M/F 13/4	51 ± 16	Iniezione di prolotherapy solution composta da 1mL con 50% glucose e 1mL di 1% lignocaine hydrochloride	Una sola iniezione	N° = 19 M/F 14/5	Età media 46 ± 15	Iniezione di 1mL di 40 mg/mL methylprednisolone acetate e 1mL di 1% lignocaine hydrochloride + programma di esercizi domiciliari	Una sola iniezione	Programma di esercizi domiciliari	ROM attivo	Baseline 6 settimane 3 mesi 6 mesi

John George , 2018 ⁽⁸⁸⁾	<p>Criteria inclusione: Soggetti con diagnosi di tendinosi del sovraspinato confermata dalla clinica e dall'ultrasuono, fallimento del trattamento convenzionale (fisioterapia e analgesici).</p> <p>criteria esclusione: soggetti con impingement, patologie autoimmuni, problematiche della coagulazione, patologie o problematiche della coagulazione congenite o acquisite, livello di emoglobina minore di 10 g/L, e/o plasma count less than 100,000/μL, infiltrazioni di corticosteroidi o altro alla spalla nelle ultime 6 settimane.</p>		N° = 7 M/F -	Età media 60 anni	Infiltrazione di 0.5–1.0 ml di soluzione composta per un 12.5% da dextrose solution e 0.5% lignocaine	Una sola infiltrazione, Dopo 2 settimane, inizio di fisioterapia /	N° = 5 M/F -	Età media 58 anni	Inizio di fisioterapia da subito	/		DASH	Baseline 12 settimane
Seven 2017 ⁽⁵¹⁾	<p>Criteria inclusione: Soggetti tra i 30 e 60 anni con sintomi di dolore alla spalla da almeno 6 mesi, che hanno eseguito trattamento convenzionale per almeno 3 mesi senza risultati, lesione di cuffia parziale confermata alla MRI</p> <p>criteria esclusione: patologie reumatiche o sistemiche infiammatorie, diabete mellito, osteomielite, infezioni attive o storia di infezioni croniche alla spalla, precedenti operazioni alla spalla, infiltrazioni di corticosteroidi nelle ultime 12 settimane, gravidanza</p>	19,22 \pm 12, 6 mesi per gruppo di intervento 19,75 \pm 12, 12 mesi il gruppo di controllo	N° = 57 M/F 23/19	Età media 50,19 \pm 12,13	Infiltrazione nella borsa subacromiale di 4 mL di prolotherapy solution	Una infiltrazione, gli esercizi sono stati iniziati dopo 3 giorni dall'infiltrazione, ripetuti 3 volte al giorno	N° = 44 M/F 19/16	Età media 46,31 \pm 10,6	Protocollo fisioterapico di esercizio+ esercizi domiciliari	3 sessioni alla settimana, di 30 minuti l'una per 12 settimane, nei giorni rimanenti gli esercizi domiciliari 3 volte al giorno	Programma di esercizi domiciliare	VAS, SPADI, ROM attivo	Baseline 3 settimane 6 settimane 12 settimane 1 anno

TABELLA 4: PRP

Autore	Criteria inclusione ed esclusione	Durata sintomi	N pop. M/F	Età media	Tipologia e dose	Posologia	N pop. M/F	Età media	Tipologia e dose	Posologia	Terapie concomitanti	outcome	Tempo di estrazione dati
Barreto 2018 ⁽⁶³⁾	<p>Criteria di inclusione: età tra 18 e 70 anni, positivi al test di neer, nessun precedente trattamento di corticosteroidi (orali o iniezioni) negli ultimi 12 mesi, emoglobina più alta di 11g/dL, conta piastrinica >15000 mm³.</p> <p>Criteria di esclusione: capsulite adesiva, rottura completa della cuffia dei rotatori, uso orale o parenterale di corticosteroidi durante lo studio.</p>	-	26 (11/15)	53.2 \pm 9.4	3 ml PRP nello spazio subacromiale in approccio posteriore	Una volta	25 (7/18)	53 \pm 11	betamethasone dipropionate, nello spazio subacromiale in approccio posteriore	Una volta	-	DASH	1, 3, 6m
Snow 2019 ⁽⁷²⁾	<p>criteria di inclusione: fallimento trattamento conservativo della durata di almeno 3 mesi, una lesione tra 1e5cm nel piano anteroposteriore.</p> <p>Criteria di esclusione: associata lesione del sottoscapolare, osteoartrosi, precedenti interventi alla spalla o fratture prossimali di omero nella spalla valutata, o richieste di risarcimento assicurative in corso (legate alla spalla).</p>	-	40 (17/23)	59,8	Iniezione di 6 ml di LR-PRP attivato	sotto guida ecografica a 10-14 giorni dall'intervento	47 (23/24)	62,6	Iniezione salina	sotto guida ecografica a 10-14 giorni dall'intervento	uguale decorso postoperatorio	DASH	9-6-9-12 mesi dopo l'operazione

Schwitzgu ebel 2019 ⁽⁶²⁾	<p>Criteria di inclusione: tutti i pazienti adulti con una lesione interstiziale isolata del sovraspinato diagnosticata e dolore alla spalla da 6 mesi. Pazienti con Jobe test positivo o diagnosticato con MRA</p> <p>Criteria di esclusione: Sono stati esclusi i pazienti con concomitanti strappi del tendine sovraspinato, sovraspinato o sottoscapolare; una spalla congelata, definita come una restrizione dello 0,20% in rotazione esterna nonché elevazione attiva e passiva, nonostante un normale aspetto radiologico¹⁷; infiltrazioni di steroidi alla spalla negli ultimi 3 mesi; o tendinopatie calcificanti.</p>	PRP: 28.8 +/- 42.7 control: 26.7 +/- 34.1	42 (22/20)	48.2 +/- 16.2	2 mL of PRP nella lesione interstiziale, sotto guida ecografica	2 infiltrazioni con un intervallo di un mese	42 (23/19)	47.6 +/- 11.1	Iniezione salina	2 infiltrazioni con un intervallo di un mese	Dopo 7 mesi dalla prima infiltrazione ai pazienti è stato permesso di usare paracetamolo o oppioidi per gestire il dolore ma non NSAIDs	VAS	7 e <12mesi
Damjanov 2018, ⁽⁶⁴⁾	<p>Criteria di inclusione: pazienti con tendinopatia del sovraspinato con un'età ≥18 anni. Un punteggio analogico visivo del dolore alla spalla (VAS) di ≥50 mm, senza alcuna storia di trauma precedente. dolore alla spalla per ≥6 settimane e non ha ricevuto alcun trattamento nelle 2 settimane prima dell'inizio dello studio.</p> <p>Criteria di esclusione: I pazienti sono stati esclusi se avevano ricevuto iniezioni di glucocorticoidi locali nella spalla ≥24 settimane prima dell'inizio dello studio. I pazienti con controindicazioni per il trattamento con glucocorticoidi malattie infiammatorie, reumatiche, malattie autoimmuni, metaboliche e forme gravi di malattie acute o croniche di altri sistemi di organi (infezioni e tumori maligni inclusi).</p>	-	15 (7/8)	59.00 +/- 15.1	2 ml di ACS per iniezione sotto controllo sonografico	4 iniezioni, una volta a settimana per un mese	16 (3/13)	64.87 +/- 11.8	glucocorticoid betamethasone + iniezione salina alla quarta settimana sotto controllo sonografico	Tre iniezioni, una a settimana e con un'iniezione salina la quarta settimana	Permesso l'uso di paracetamolo (500mg ogni 4 ore se necessario per gestire il dolore	VAS	4-24 settimane
Wang, 2015 ⁽⁷⁴⁾	<p>Criteria di inclusione: Pazienti con lesione della cuffia dei rotatori, presenza di una lesione sintomatica a tutto spessore del sovraspinato, identificata mediante imaging preoperatorio e confermata da valutazione artroscopica.</p> <p>Criteria di esclusione: pazienti con anamnesi di precedente intervento chirurgico alla cuffia dei rotatori, lesione sottoscapolare o infraspinata, lesione del labro; significativa artrosi gleno-omeroale degenerativa; sintomi della spalla controlaterale; malattia reumatologica, neuromuscolare o autoimmune; ernia del disco cervicale; richieste di indennizzo dei lavoratori in corso; o controindicazione alla valutazione MRI postoperatoria.</p>	-	30 (11/19)	59.8 (28-77)	PRP circa 2-4mL	due iniezioni al giorno 7 e 14 dopo la chirurgia sotto controllo ecografico	30 (17/13)	58.4 (38-76)	nessuna iniezione, solo chirurgia.	-	Entrambi hanno seguito lo stesso percorso postoperatorio	ROM, forza, quick DASH, VAS, SF- 12	6-12-16 settimane post intervento

Ebert 2017 ⁽⁷⁵⁾	<p>criteri di inclusione: lesione sintomatica a tutto spessore del sovraspinato confermata alla risonanza magnetica.</p> <p>Criteri di esclusione: pazienti sottoposti a precedente intervento chirurgico alla cuffia dei rotatori o osteoartrosi dell'articolazione gleno-omeroale; sintomi della spalla controlaterale; malattie reumatologiche, neuromuscolari o autoimmuni note; ernia del disco cervicale; o richieste di indennizzo dei lavoratori in corso. Pazienti con lesioni al labbro, al sottoscapolare e/o infraspinato identificate durante la risonanza magnetica preoperatoria o al momento della riparazione chirurgica artroscopica</p>	-	30 (11/19)	59.5 +/- 11.0	Iniezione di PRP nel sito del tendine riparato, sotto controllo ecografico	2 iniezioni al giorno 7 e 14 dopo chirurgia	30 (17/13)	59.7 +/- 11.4 (38-81)	Normale decorso post-operatorio	-	Entrambi hanno seguito lo stesso percorso postoperatorio	quick DASH, VAS	6-12-16 settimane e 42 mesi
Parisa Nejati, 2017 ⁽⁷⁶⁾	<p>criteri di inclusione: soggetti con SAIS con conferma MRI. un'età minima di 40 anni, dolore alla spalla che durava almeno 3 mesi prima dello studio, conta piastrinica di oltre 100.000 e risultati positivi in almeno 3 di i seguenti test: empty can test, Speed test, Jobe test, Neer impingement sign, and Hawkins-Kennedy test.</p> <p>I criteri di esclusione: dolore radicolare; presenza di patologie come spalla congelata, tendinite calcifica, dislocazione del bicipite e lesione slap; precedente intervento chirurgico entro 6 mesi; malattie infiammatorie, strappo della cuffia dei rotatori a pieno spessore confermato da risonanza magnetica; test del solco positivo o test di apprensione positiva; iniezione di corticosteroidi entro 3 mesi prima dello studio; terapia fisica 6 mesi prima dello studio; paura della risonanza magnetica; e controindicazione alla risonanza magnetica.</p>	-	22 (9/13)	52.5 ± 7.3	4mL di PRP nel tendine lesionato	Un'iniezione all'inizio dello studio e una dopo un mese dalla prima visita	20 (6/14)	53.9 ± 10.6	Esercizi supervisionati in ospedale ed esercizi domiciliari	Una volta a settimana per 3 mesi ed esercizi domiciliari gli altri giorni (fino a sei mesi).	-	VAS, ROM, DASH, forza	h 1-, 3-, and 6-month follow-ups
Shams 2016 ⁽⁷⁷⁾	<p>criteri di inclusione: dolore persistente in una spalla da almeno 3 mesi con una evidenza tramite risonanza magnetica di una lesione parziale del sovraspinato.</p> <p>Criteri di esclusione: artrite infiammatoria generalizzata, infezione, artrosi della spalla, sintomi correlati ai nervi, malignità nota e disturbi emorragici.</p>	-	20 (10/10)	52 ± 12	Iniezione di 2–2.5 ml di PRP injection nell'angolo acromiale	1 iniezione	20 (11/9)	50 ± 10	Iniezione di 40 mg di corticosteroidi	1 iniezione	Esercizi domiciliari. Non permesso assunzione di NSAIDs per 6 mesi.	VAS	6, 12 weeks and 6 months
Ilhanli, 2015 ⁽⁷⁸⁾	lesione cronica del sovraspinato confermata alla MRI	6,86 ±3,67 (M) e 8,23±4,10 (F).	30	-	6mL PRP	3 iniezioni interarticolari con un intervallo di una settimana	35 (valutati 32)	-	15 minuti di impacchi caldi, ultrasuoni, trans-cutaneous electrical nerve stimulation, stretching e esercizi di forza	5 sessioni a settimana per 3 settimane. Più esercizi domiciliari per tutto il tempo del follow-up.	Esercizi simili al gruppo di fisioterapia sono stati dati come terapia domiciliare ad entrambi i gruppi.	ROM, VAS, DASH	alla fine del trattamento e a 12 mesi dalla fine del trattamento

<p>Kesikburun , 2013⁽⁷⁹⁾</p>	<p> Criteri di inclusione: dolore nella spalla e / o nell'area deltoide laterale ed esacerbazione del dolore con attività di lancio dall'alto; più di 3 mesi di sintomi; dolore alla palpazione nel sito di inserimento della cuffia nell'omero prossimale e / o diminuzione della gamma di movimento con flessione della spalla, abduzione e rotazione interna ed esterna; tendinosi della cuffia dei rotatori o rottura del tendine parziale diagnosticata mediante risonanza magnetica (MRI), età compresa tra 18 e 70 anni.</p> <p> criteri di esclusione: una lesione a tutto spessore diagnosticata mediante RM; presenza di un'altra malattia che può causare dolore alla spalla e disfunzione come l'artrite o una lesione ossea; malattie sistemiche come diabete, artrite reumatoide, epatite o coagulopatia;) livello di emoglobina di 11 g / dL e livello di piastrine di 150 3 103 / mL; (gravidanza; storia di iniezioni di steroidi subacromiali /intra-articolari entro 6 settimane e/o uso di FANS durante la settimana passata. Quindi, hanno ricevuto (5 ml di lidocaina al 2% senza adrenalina). coloro che non hanno indicato una riduzione minima del 50% nel punteggio del dolore. Dopo iniezione subacromiale di un anestetico locale</p>	<p>PRP 8.5 (3-36) e Placebo (10 (2-48)</p>	<p>20 (7/13)</p>	<p>45,5 +/- 11.8</p>	<p>5 mL di PRP nello spazio sotto acromiale sotto controllo ecografico</p>	<p>one time</p>	<p>20 (6/14)</p>	<p>51.4 6+/-10.0</p>	<p>Iniezione salina</p>	<p>one time</p>	<p>Tutti i pazienti sono stati sottoposti a un programma di riabilitazione standard</p>	<p>VAS e SPADI</p>	<p>baseline and at 3 weeks, 6 weeks, 12 weeks, 24 weeks, and 1 year after the injection</p>
<p>Akan 2019⁽⁸⁰⁾</p>	<p> Criteri di inclusione: età compresa tra 20 e 65 anni; Punteggio VAS> 4 per 3-12 mesi; Perdita superiore al 25% nella gamma dei movimenti articolari; Positivo in almeno uno tra Jobb, Lift off, Speed, Yergeson, O'Brien's, Drop arm test o con il segno di Poppeye; lesione al sopraspinato confermate su MRI e classificate come lesione a spessore parziale o totale.</p> <p> Criteri di esclusione: disturbo sistemico incontrollato; Storia di malattia reumatica; Malignità attiva; Storia di un intervento chirurgico alla spalla colpita, manipolazione, mobilizzazione o artroscopia; Storia di steroidi, anestetici locali o iniezione di acido ialuronico, kinesioplasting, proloterapia o terapia neurale negli ultimi 3 mesi; Distrofia simpatica riflessa o neurodeficit delle estremità colpite; Anemia o trombocitopenia (emoglobina <12 g / dl, piastrine <150.000 / uL), disturbi emorragici, pazienti che assumono farmaci anticoagulanti o antiagreganti; Storia di uso di farmaci per un periodo di 10 giorni prima e dopo il trattamento; Infezione o sospetto di infezione; Grave disturbo psichiatrico.</p>	<p>da 4 a 7,03 mesi</p>	<p>PARTIAL tear PRP n=30</p>	<p>50,43 ± 9,41</p>	<p>1 cc di PRP</p>	<p>Tre iniezioni al tempo 0, dopo 3 e dopo 6 settimane</p>	<p>PARTIAL tear CONTROL n=15</p>	<p>50 ± 9,14</p>	<p>Esercizi di Codman, esercizi per recupero del ROM ed esercizi isometrici.</p>	<p>Tre giorni a settimana</p>	<p>Esercizi di Codman, esercizi per recupero del ROM ed esercizi isometrici.</p>	<p>VAS, ROM, Quick DASH, SPADI</p>	<p>3, 6 and 9 weeks, and 3, 6 and 12 months</p>
			<p>FULL-THICKNESS tear PRP n=28</p>	<p>53,35 ± 9,46</p>			<p>FULL-THICKNESS tear CONTROL n=15</p>	<p>57,27 ± 8,56</p>					

TABELLA 5: CORTICOSTEROIDI

Autore	Criteri inclusione ed esclusione	Durata sintomi	N pop. M/F	Età media	Tipologia e dose	Posologia	N pop. M/F	Età media	Tipologia e dose	Posologia	Terapie concomitanti	outcome	Tempo di estrazione dati
Kim 2019 ⁽⁵⁶⁾	<p>Criteri di inclusione: lacerazione della cuffia dei rotatori di piccole e medie dimensioni</p> <p>Criteri di esclusione: pazienti con lesione della cuffia dei rotatori grandi o massiva (0,2 cm), una storia di chirurgia della spalla o trauma sullo stesso lato o concomitante patologia gleno-omeroale, come rigidità, artrite o lesione slap</p>	11.5 ± 8.7 e 10.2 ± 5.8	44 (17/23)	59.8 ±8.4	Iniezione di 40-mg di triamcinolone acetate nell'articolazione e gleno-omeroale	1 volta a 8 settimane dopo l'intervento di riparazione della cuffia dei rotatori	43 (21/19)	60.4 ± 8.6	Iniezione salina	1 volta a 8 settimane dopo l'intervento di riparazione della cuffia dei rotatori	Stessa riabilitazione standard post-intervento	pain (VAS), ROM (flexion, ext rot, ext at 90° of abd),	3, 6, 12 dopo l'intervento
Cole 2018 ⁽⁵⁷⁾	<p>Criteri di inclusione:età maggiore di 18 anni, tendinopatia da sovraspinato sintomatica di almeno 3 mesi di durata, come diagnosticato sulla base di una storia di dolore alla spalla con attività overhead, positivo all'impingement sign, dolore con test del sovraspinato ed evidenza ecografica di aree ipoecogene anomale o fessure anecoiche o focolai nel tendine del sovraspinato che suggeriscono tendinopatia.</p> <p>Criteri di esclusione: precedente intervento chirurgico alla spalla negli ultimi 12 mesi, lesione alla cuffia dei rotatori superiore 50% dello spessore del tendine, tendinite calcifica, capsulite adesiva, artrite infiammatoria, dolore articolare acromioclavicolare, os acromiale, osteoartrite gleno-omeroale, precedente frattura negli ultimi 6 mesi, tumori ossei o osteonecrosi osservati ai raggi X.</p>	28 (25) e 23 (43)	19 (14/5)	45 (15)	Iniezione di 1mL of 40mg/mL methylprednisolone acetate and 1mL of 1% lignocaine hydrochloride corticosteroidi nella borsa sub-acromiale, sotto controllo ecografico	singola iniezione	17 (13/4)	51 (16)	Iniezione di 1mL di soluzione glucosio prolotherapy solution, sotto controllo ecografico nell'area della tendinopatia del sovraspinato	singola iniezione	Indicazione di non utilizzare farmaci antiinfiammatori e di iniziare un programma domiciliare di riabilitazione dopo due settimane dall'iniezione.	forza, ROM.	6w 3 m, 6m
Subaşı 2014 ⁽⁵⁸⁾	<p>criteri di inclusione: dolore alla spalla che dura da oltre un mese pazienti risultati positivi per test specifici come Neer, Hawkins, arco doloroso, sovraspinato e abduzione 0°, o lesione sovraspinata rivelata dall'imaging radiologico.</p>	2.7±1.3 e 2.9±1.5	35 (27/8)	54.29 ± 10.4	Iniezione sub acromiale ad approccio posteriore di Betamethasone (1 cc) + prilocaine (4 cc)	1 volta	35 (20/15)	53.46±10.7	Applicazione di kinesiological taping	Una volta a settimana per tre volte. alternando 5 giorni con e 2 senza.	Programma di esercizi comprensivi di stretching e rinforzo.	VAS, ROM, SPADI	1m, 3m

Rhon 2014 ⁽⁵⁹⁾	<p>criteri di esclusione: storia di lussazione della spalla, frattura o capsulite adesiva; storia di CSI o terapia fisica per il dolore alla spalla negli ultimi 3 mesi; punteggio SPADI di base inferiore al 20%; riproduzione dei sintomi della spalla con esame del rachide cervicale; storia di malattia sistemica o neurologica che colpisce la spalla; segno di ritardo positivo della cuffia dei rotatori o storia di rottura della cuffia dei rotatori a tutto spessore; contenzioso pendente; incapacità di partecipare alla terapia fisica per 3 settimane consecutive.</p>	6.5 (13.9) e 4.9 (4.4)	52(38/14)	42 (12)	Iniezione sub acromiale di 40 mg di triamcinolone acetonide	1 volta fino ad un massimo di 3 in un anno (al bisogno)	46 (29/17)	40(12)	Intervento fisioterapico: mobilizzazioni, stretching, tecniche di contrazione e rilascio, esercizi di rinforzo.	Due volte a settimana per 3 settimane più esercizi domiciliari.	-	NPRS e VAS	1m 3m 6m 1 anno
Penning, 2012 ⁽⁶⁰⁾	<p>Criteri di eleggibilità: età >18 anni con dolore alla spalla, a riposo o in movimento</p> <p>Criteri di esclusione: dolore per meno di sei settimane; iniezione con corticosteroidi nei tre mesi precedenti; flessione di <100 ° nel piano frontale; rotazione esterna limitata di > 50% rispetto al lato opposto; allergia alla lidocaina, steroidi o acido ialuronico; gravidanza o sospetta gravidanza; demenza; infezione preventiva delle articolazioni della spalla; tumore; l'osteoporosi; artrite reumatoide; dolore riferito, come dal collo; un disturbo neurologico associato; polimialgia; spondilite; ferita da colpo di frusta; precedenti fratture o interventi chirurgici sulla spalla, sull'arto superiore, sul collo o sul torace; disturbi comportamentali, cognitivi o psichiatrici. Pazienti incapaci di completare i questionari olandesi in modo indipendente o riluttanti a aderire al trattamento assegnato o a completare il follow-up.</p>	41 (da meno di 12 w), 117 (da più di 12w)	53 (27/26)	52(9)	Iniezione subacromiale con approccio posteriore di corticosteroidi (8 ml lidocaina 1% with 2 ml triamcinolone acetoneide 10 mg/ml)	Una iniezione. Se necessario una dopo tre e sei settimane.	55 (24/31)	54 (11)	Iniezione subacromiale con approccio posteriore di 10 ml di soluzione salina	Una iniezione. Se necessario una dopo tre e sei settimane.	-	VAS	3 w, 6w 12w 26w
Crawshaw, 2010 ⁽⁶¹⁾	<p>Criteri di inclusione: età > 40 anni, soffrire di dolore unilaterale alla spalla, classificare soggettivamente il loro dolore come moderato o grave su una scala a 3 punti (lieve / moderato / grave) e presentare un modello di restrizione non capsulare. Test di Neer o Hawkins positivo.</p> <p>Criteri di esclusione: disturbi della coagulazione del sangue; evidenza di dolore riferito dalla colonna cervicale o dagli organi interni; storia di artrite reumatoide, polimialgia reumatica o altra artrite infiammatoria; dolore alla spalla bilaterale; diagnosi neurologica come evento cerebrovascolare con coinvolgimento della spalla; controindicazione all'iniezione di steroidi-lidocaina; gravidanza o allattamento; frattura, lussazione o intervento chirurgico precedenti a spalla, arto superiore, collo o torace; iniezioni di steroidi o fisioterapia per la spalla sintomatica nei sei mesi precedenti; o incapacità di fornire il consenso informato.</p>	78 (68) e 81 (69)	115 (55/60)	57.2 (10.3)	Iniezione sub acromiale di corticosteroidi (20 mg triamcinolone acetoneide). Approccio laterale	Una iniezione ripetibile, se necessario, dopo sei settimane.	117 (50/67)	57,2 (10,3)	esercizi	Programma di riabilitazione proposto da un fisioterapista	-	SPADI	1w, 6w, 12w, 24w

TABELLE DI ESTRAZIONE DATI

TABELLA 6: CORTICOSTEROIDI

studio	misura		gruppi	baseline	breve (0-12 settimane)	p-value (baseline to T1)	medio (12-24 settimane)	p-value (baseline to T2)	lungo (>24 settimane)	p-value (baseline to T3)	
Kim 2019 ⁽⁵⁶⁾	vas		triamcinolone	4	-	-	-	-	1,1	0,03	-
			saline injection	4,7	-	-	-	-	1,2	0,02	-
			Pvalue	-	0,02	-	-	-	-	-	-
Cole 2018 ⁽⁵⁷⁾	ROM in gradi	forward flexion	Prolotherapy	167 (3)	169 (3)	0.163	173 (2)	0.013	172 (2)	0.07	-
			Corticosteroid	161 (7)	165 (4)	0.525	172 (3)	0.079	165 (7)	0.592	-
			p-value Prolotherapy versus Corticosteroid	0.43	0.38	-	0.7	-	0.31	-	-
	Abduction	Prolotherapy	166 (5)	168 (6)	0.387	175 (0)	0.06	175 (2)	0.088	-	
		Corticosteroid	153 (8)	158 (8)	0.2311	163 (7)	0.044	163 (8)	0.106	-	
		p-value Prolotherapy versus Corticosteroid	0.17	0.3	-	0.1	-	0.15	-	-	
	External rotation	Prolotherapy	67 (4)	55 (3)	0.008	65 (3)	0.68	61 (3)	0.181	-	
		Corticosteroid	60 (4)	58 (4)	0.591	57 (5)	0.578	63 (5)	0.625	-	
		p-value Prolotherapy versus Corticosteroid	0,23	0,45	-	0,18	-	0,79	-	-	
	External rotation (N)	Prolotherapy	84 (7)	96 (8)	0.03	91 (10)	0.34	99 (8)	0.01	-	
		Corticosteroid	83 (8)	85 (6)	0.58	93 (8)	0.02	96 (9)	0.06	-	
		p-value Prolotherapy versus Corticosteroid	0,9	0,27	-	0,83	-	0,75	-	-	
	Internal rotation (N)	Prolotherapy	89 (7)	98 (7)	0.11	98 (8)	0.19	98 (7)	0.16	-	
		Corticosteroid	85 (9)	92 (8)	0.04	97 (9)	0.06	94 (9)	0.14	-	
p-value Prolotherapy versus Corticosteroid		0,76	0,54	-	0,92	-	0,71	-	-		
forza in N	Supraspinatus	Prolotherapy	59 (8)	69 (9)	-	77 (8)	0,02	77 (8)	0,02	-	
		Corticosteroid	68 (8)	67 (8)	-	72 (9)	0,46	71 (9)	0,61	-	
		p-value Prolotherapy versus Corticosteroid	0.41	0,9	-	0,72	-	0,65	-	-	
Lift off	Prolotherapy	53 (5)	65 (6)	0.09	73 (6)	0.00	72 (5)	0.00	-		
	Corticosteroid	50 (6)	60 (5)	0.02	63 (6)	0.03	62 (7)	0.07	-		
	p-value Prolotherapy versus Corticosteroid	0.67	0,51	-	0,26	-	0,24	-	-		

Subasi 2014 ⁽⁵⁸⁾	range of motion in active movements	Flexion activ	injection	157.4±34.7	166.0±15.7	0.82	169.7±13.2	0.037	-	-	-
			taping	159.5±19.7	165±13.2	0.046	167.5±12.7	0.008	-	-	-
			p value	0.752	0.775	0.483	-	-	-	-	-
		Abduction active	injection	153.2±34.9	159.7±20.2	0.153	165.4±21.7	0.027	-	-	-
			taping	152.7±25.4	160.5±19.9	0.056	166.1±14.5	0.000	-	-	-
			p value	0.938	0.859	0.868	-	-	-	-	-
		External rotation active	injection	74.1±20.5	80.1±13.8	0.018	82.5±12.1	0.021	-	-	-
			taping	75.1±14.3	79.1±12.8	0.019	81.6±9.2	0.001	-	-	-
			p value	0.814	0.755	0.716	-	-	-	-	-
		Extension active	injection	42.8±8.5	45.1±7.1	0.014	46.8±5.9	0.001	-	-	-
			taping	46.1±7.5	48.5±7.8	0.058	51.3±6.3	0.000	-	-	-
			p value	0.095	0.059	0.004	-	-	-	-	-
Adduction active	injection	38.1±8.4	38.2±7.3	0.865	39.8±7.4	0.103	-	-	-		
	taping	35.7±11.2	36.4±9.4	0.508	37.0±10.1	0.005	-	-	-		
	p value	0.312	0.362	0.195	-	-	-	-	-		
Internal rotation active	injection	68.7±21.0	75.0±16.5	0.011	77.8±16.1	0.003	-	-	-		
	taping	67.5±16.5	70.7±	0.216	75.0±15.5	0.001	-	-	-		
	p value	0.801	0.298	0.456	-	-	-	-	-		
VAS	injection	6.8±1.5	4.00±1.8	0.000	2.7±2.3	0.000	-	-	-		
	taping	6.60±1.6	3.83±1.9	0.000	2.8±1.8	0.000	-	-	-		
	p value	0.558	0.702	0.743	-	-	-	-	-		
SPADI	injection	74.8±19.9	46.6±22.7	0.000	27.2±22.1	0.000	-	-	-		
	taping	76.9±18.9	43.0±23.0	0.000	26.7±21.2	0.000	-	-	-		
	p value	0.664	0.516	0.921	-	-	-	-	-		
Rhon ⁽⁵⁹⁾	NPRS	corticosteroid injection	3.3 (2.7 to 3.9)	1.7 (1.1 to 2.4)	-	2.6 (2.0 to 3.2)	-	2.2 (1.6 to 2.8)	-	2.5 (1.9 to 3.1)	
		Manual physical therapy	3.8 (3.2 to 4.5)	1.6 (1.0 to 2.3)	-	1.8 (1.1 to 2.5)	-	1.7 (1.1 to 2.4)	-	2.1 (1.5 to 2.8)	
		mean difference	0.5 (1.4 to 0.4)	0.1 (0.8 to 1.0)	-	0.8 (0.1 to 1.8)	-	0.5 (0.4 to 1.4)	-	0.4 (0.5 to 1.2)	
	P value	0.26	0.80	-	0.077	-	0.29	-	0.42		
	SPADI	corticosteroid injection	46.0 (40.7 to 51.3)	23.2 (17.7 to 28.7)	-	24.8 (19.3 to 30.4)	-	22.2 (16.6 to 27.8)	-	23.1 (17.7 to 28.6)	
		Manual physical therapy	44.9 (39.3 to 50.6)	22.2 (16.4 to 28.0)	-	21.0 (15.0 to 27.0)	-	21.5 (15.7 to 27.3)	-	21.6 (16.0 to 27.2)	
mean difference		1.0 (6.7 to 8.8)	1.0 (7.0 to 9.0)	-	3.8 (4.3 to 12.0)	-	0.7 (7.3 to 8.7)	-	1.5 (6.3 to 9.4)		
P value	0.79	0.81	-	0.36	-	0.86	-	0.70			
Penning 2012 ⁽⁶⁰⁾	VAS	HA injection	6.1 (5.4 to 6.8)	5.4 (4.6 to 6.1)	-	5.4 (4.5 to 6.2)	-	4.3 (3.4 to 5.2)	-	-	
		CSI	5.8 (5.1 to 6.5)	3.2 (2.4 to 4.1)	-	3.1 (2.2 to 4.0)	-	3.7 (2.8 to 4.7)	-	-	
		P value (HA vs CSI)	-	p < 0.001 favore di csi	-	p < 0.001	-	-	-	-	
		Placebo	6 (5.4 to 6.8)	4.4 (3.7 to 5.2)	-	3.7 (3.0 to 4.5)	-	3.6 (2.7 to 4.5)	-	-	
		P value (CSI vs Placebo)	-	p = 0.006 in favore CSI	-	-	-	-	-	-	
Crawshaw 2010 ⁽⁶¹⁾	DASH	totale	exercise	47.26 (9.65)	-6.88 (-8.99 to-4.76)	-	-13.09 (-15.92 to-10.26)	-	-17.05 (-20.23 to-13.88)	-	-
			injection + exercise	46.25 (7.84)	-14.24 (-16.40 to-12.09)	-	-16.35 (-19.28 to-13.43)	-	-14.79 (-17.99 to-11.60)	-	-
			mean difference	-	7.37 (4.34 to 10.39)	-	3.26 (-0.81 to 7.34)	-	-2.26 (-6.77 to 2.25)	-	-
			P value	-	<0.001	-	0.116	-	0.324	-	-

	pain	exercise	52.02 (9.91)	-7.29 (-9.57 to -5.02)	-	-13.29 (-16.39 to -10.19)	-	-16.67 (-19.94 to -13.40)	-	-
		injection + exercise	50.21 (8.13)	-15.02 (-17.34 to -12.71)	-	-17.11 (-20.31 to -13.91)	-	-14.53 (-17.86 to -11.19)	-	-
		mean difference	-	7.73 (4.48 to 10.98)	-	3.82 (-0.65 to 8.29)	-	-2.14 (-6.83 to 2.54)	-	-
		P value	-	<0.001	-	0.093	-	0.368	-	-
	disability	exercise	42.49 (11.05)	-6.43 (-8.57 to -4.29)	-	-12.83 (-15.59 to -10.06)	-	-16.87 (-20.00 to -13.74)	-	-
		injection + exercise	42.29 (8.52)	-13.50 (-15.68 to -11.31)	-	-15.74 (-18.59 to -12.90)	-	-14.90 (-18.03 to -11.76)	-	-
		mean difference	-	7.07 (4.01 to 10.12)	-	2.92 (-1.05 to 6.88)	-	-1.98 (-6.40 to 2.45)	-	-
		P value	-	<0.001	-	0.149	-	0.380	-	-

TABELLA 7: PRP

studio	misura		gruppi	baseline	breve (0-1)		medio (1-3)		lungo (3-post)		
Barreto (63)	dash		PRP (49)	53,3	32,5	-	23,5	-	21,6	-	-
			Cortico (51)	54,4	22,9	-	20,2	-	17,7	-	-
			95%CI	-53,9 to 21,35	-37,01 to -0,85	-	-104,76 to 44,08	-	-14,14 to 18,57	-	-
			P value	0.135	0,205	-	0,235	-	0,824	-	-
Snow 2019 (72)	DASH		PRP(40)	58.5 (SD: 16.6)	-	-	43.9 (36.54-50.82)	-	25.8 (17.4-30.6)	-	22.8 (15.4-29.5)
			Normal Saline (47)	58.6 (SD: 18.2)	-	-	39.3 (32.79-46.34)	-	25.8 (21.6-32.7)	-	16.0 (11.2-21.8)
Schwartzgubel, 2019 (73)	VAS		PRP (41)	5.6 ± 2.1;	-	-	-	-	3.3 ± 2.4;	-	2.3 ± 2.1;
			Saline (39)	5.0 ± 2.2;	-	-	-	-	3.0 ± 2.7	-	2.7 ± 2.7;
			P value	.303	-	-	-	-	.483	-	.708
Damjanov, 2018 (64)	VAS (utilizzano la mediana)		ACS (15)	7,0 ± 2	2,2 (9 a 0)	=0.001	-	-	1,5 (0 a 4,5)	0.850	-
			Glucocorticoid (16)	6,5 (5 a 10)	3,2 (1 a 9)	=0.001	-	-	4,0 (0 a 6)	-	-
Wang, 2015 (74)	VAS		PRP (30)	6.37 ± 1.59	3.26 ± 2.43	-	2.35 ± 2.01	-	1.75 ± 1.68	-	-
			control (30)	5.38 ± 2.43	1.19 ± 2.34	-	2.23 ± 1.91	-	1.36 ± 1.51	-	-
				-	-	-	-	-	-	-	-
	SF 12	PSC	PRP (30)	35.17 ± 8.43	36.31 ± 7.40	-	38.73 ± 7.06	-	41.78 ± 8.34	-	-
			control (30)	37.92 ± 7.97	34.98 ± 5.75	-	39.08 ± 6.94	-	43.08 ± 6.26	-	-
	MCS	PRP (30)	52.16 ± 12.24	49.87 ± 12.94	-	52.75 ± 11.90	-	53.81 ± 11.21	-	-	
		control (30)	50.47 ± 12.56	49.69 ± 13.63	-	53.47 ± 10.55	-	55.17 ± 7.41	-	-	
			-	-	-	-	-	-	-	-	

	Quick DASH		PRP (30) control (30)	42.27 ± 17.06 37.16 ± 20.38	51.17 ± 19.54 53.48 ± 13.27	- -	33.14 ± 19.27 36.33 ± 17.40	- -	22.58 ± 14.36 17.23 ± 13.56	- -	- -	
	Forza, calcolata come percentuale del controlaterale non operato	flessione	PRP (30)	-	-	-	-	-	74.1 ± 10.8	-	-	
			control (30)	-	-	-	-	-	68.7 ± 24.2	-	-	
		P value	-	-	-	-	-	0,266	-	-		
		rotazione esterna	PRP (30)	-	-	-	-	-	72.2 ± 15.7	-	-	
	control (30)		-	-	-	-	-	75.6 ± 37.5	-	-		
	P value	-	-	-	-	-	0,371	-	-			
	ROM	flessione	PRP (30)	-	-	-	-	-	144.8 ± 22.8	-	-	
			control (30)	-	-	-	-	-	151.8 ± 19.8	-	-	
			P value	-	-	-	-	-	.208	-	-	
abd		PRP (30)	-	-	-	-	-	-	134.8 ± 28.2	-	-	
		control (30)	-	-	-	-	-	-	137.4 ± 29.1	-	-	
		P value	-	-	-	-	-	.734	-	-		
rotazione esterna	PRP (30)	-	-	-	-	-	41.1 ± 10.2	-	-			
control (30)	-	-	-	-	-	-	42.8 ± 9.3	-	-			
P value	-	-	-	-	-	.493	-	-				
Ebert, 2017 (75)	Quick DASH		prp (27)	42.8 ± 16.0 (18.2- 77.3)	-	-	-	-	-	-	2.3 (0.0 to 4.5)	
			Controllo (28)	36.4 ± 21.0 (9.1- 81.8)	-	-	-	-	-	-	-	2.3 (0.0 to 6.8)
			Unadjusted Mean Difference (PRP-control)	-	-	-	-	-	-	-	-	0.9 (-8.3 to 10.0)
			P value	0.209	-	-	-	-	-	-	-	0.853
			Adjusted Mean Differencecc (PRP-contrlo)	-	-	-	-	-	-	-	-	-0.1 (-10.0 to 9.2)
			P value	-	-	-	-	-	-	-	-	0.976
VAS		non riporta ne discute i dati	-	-	-	-	-	-	-	-		
Nejati, 2017 (76)	VAS		PRP (22)	8.1 ± 1.7	6.2 ± 0.4	-	6.5 ± 0.4	-	4.5 ± 0.4	-	-	
			esercizi (20)	7.0 ± 2.3	4.8 ± 0.4	-	5.2 ± 0.4	-	4.2 ± 0.4	-	-	
			P value	.09	<0,01	-	<0,01	-	<0,01	-	-	
	ROM	flessione	PRP (22)	91.1 ± 40.6	126.8 ± 7.4	-	129.8 ± 7.4	-	143.6 ± 7.4	-	-	
			esercizi (20)	113.1 ± 46.2	147.1 ± 7.7	-	154.9 ± 7.7	-	158.4 ± 7.7	-	-	
			P value	0,1	<0,01	-	<0,01	-	<0,01	-	-	
		estensione	PRP (22)	43.9 ± 15.0	54.6 ± 2.5	-	57.2 ± 2.5	-	56.5 ± 2.5	-	-	
			esercizi (20)	47.25 ± 10.7	53.9 ± 2.7	-	59.7 ± 2.7	-	59.6 ± 2.7	-	-	
		P value	0,42	0,27	-	0,27	-	0,27	-	-		
		abd	PRP (22)	69.8 ± 35.4	103.5 ± 8.7	-	103.4 ± 8.7	-	118.8 ± 8.7	-	-	
			esercizi (20)	80.1 ± 39.5	129.2 ± 9.2	-	138.5 ± 9.2	-	146.5 ± 9.2	-	-	
		P value	0,37	<0,01	-	<0,01	-	<0,01	-	-		
internal rotation		PRP (22)	19.5 ± 25.0	35.0 ± 5.1	-	43.5 ± 5.1	-	57.4 ± 5.1	-	-		
	esercizi (20)	18.7 ± 11.6	43.2 ± 5.3	-	55.5 ± 5.3	-	62.2 ± 5.3	-	-			
P value	0,89	0,1	-	0,1	-	0,1	-	-				
external rotation	PRP (22)	89.9 ± 15.2	93.1 ± 3.9	-	91.1 ± 3.9	-	92.0 ± 3.9	-	-			
	esercizi (20)	76.2 ± 28.5	88.0 ± 4.1	-	95.0 ± 4.1	-	95.5 ± 4.1	-	-			
P value	0,06	0,31	-	0,31	-	0,31	-	-				

	forza (indicato con numero di pazienti che hanno piena forza)	flessione	PRP (22) esercizi (20) P value	10 (45.45) 15 (75.00) 0,06	16 (72.72) 19 (95.00) 0,12	- - -	20 (90.90) 19 (95.00) 0,12	- - -	21 (95.45) 19 (95.00) 0,12	- - -	- - -
		abd	PRP (22) esercizi (20) P value	10 (45.45) 15 (75.00) 0,06	16 (72.72) 19 (95.00) 0,12	- - -	20 (90.90) 18 (90.00) 0,12	- - -	21 (95.45) 19 (95.00) 0,12	- - -	- - -
		internal rotation	PRP (22) esercizi (20) P value	10 (45.45) 15 (75.00) 0,06	15 (68.18) 19 (95.00) 0,1	- - -	20 (90.90) 19 (95.00) 0,1	- - -	21 (95.45) 19 (95.00) 0,1	- - -	- - -
	DASH	PRP (22) esercizi (20) P value	54.2 ± 18.6 50.5 ± 19.4 0,53	45.1 ± 3.9 35.0 ± 4.1 <0,01	- - -	44.3 ± 3.9 30.7 ± 4.1 <0,01	- - -	33.0 ± 3.9 26.2 ± 4.1 <0,01	- - -	- - -	
shams. 2016 (77)	Dati non riportati		- - -	- - -	- - -	- - -	- - -	- - -	- - -	- - -	
Ilhanli, 2015 (78)	VAS	attività	PRP (30) fisio (32) P value	7.80 ± 1.78 6.96 ± 1.95 0,087	5.43 ± 2.01 4.37 ± 1.93 0,039 prp	- - -	- - -	- - -	- - -	- - -	2.70 ± 1.48 2.59 ± 1.73 0,798
		rest	PRP (30) fisio (32) P value	2.86 ± 2.01 3.53 ± 2.07 0,206	1.56 ± 1.35 1.87 ± 1.47 0,396	- - -	- - -	- - -	- - -	- - -	0.30 ± 0.65 0.84 ± 1.32 0,045 PT
		sleep	PRP (30) fisio (32) P value	7.03 ± 2.07 4.12 ± 3.07 0 prp	4.33 ± 2.39 2.00 ± 2.32 0 prp	- - -	- - -	- - -	- - -	- - -	1.60 ± 1.92 1.00 ± 1.90 0,222
	DASH		PRP (30) fisio (32) P value	66.26 ± 10.89 58.88 ± 14.07 0,025 prp	51.35 ± 11.02 46.64 ± 14.03 0,15	- - -	- - -	- - -	- - -	- - -	35.62 ± 9.68 36.46 ± 14.58 0,79
	ROM (in gradi)	flessione	PRP (30) fisio (32) P value	94.77 ± 40.83 111.09 ± 31.81 0,083	109.70 ± 36.86 132.03 ± 29.04 0,01 prp	- - -	- - -	- - -	- - -	- - -	129.33 ± 30.47 157.65 ± 31.57 0,001 PT
		estensione	PRP (30) fisio (32) P value	25.53 ± 9.07 19.37 ± 9.73 0,013 per PRP	27.86 ± 7.65 27.81 ± 9.49 0,98	- - -	- - -	- - -	- - -	- - -	28.70 ± 7.79 33.75 ± 9.91 0,03 PT
		abd	PRP (30) fisio (32) P value	84.66 ± 38.41 103.28 ± 27.28 0,031 pt	94.33 ± 36.76 125.93 ± 29.60 0 pt	- - -	- - -	- - -	- - -	- - -	109.83 ± 30.32 147.81 ± 33.93 0 PT
		add	PRP (30) fisio (32) P value	24.16 ± 6.83 22.75 ± 7.13 0,429	28.50 ± 5.43 28.40 ± 7.72 0,956	- - -	- - -	- - -	- - -	- - -	34.00 ± 7.24 35.21 ± 7.64 0,522
		external	PRP (30) fisio (32) P value	33.83 ± 16.95 31.40 ± 18.28 0,59	37.66 ± 15.68 44.06 ± 18.07 0,143	- - -	- - -	- - -	- - -	- - -	42.83 ± 16.85 60.15 ± 20.18 0,001 PT
		internal	PRP (30) fisio (32) P value	65.66 ± 14.54 44.53 ± 19.27 0 prp	76.50 ± 11.60 59.84 ± 18.55 0 prp	- - -	- - -	- - -	- - -	- - -	84.16 ± 8.91 72.34 ± 19.00 0,003 PRP

Kesikburun, 2013 ⁽⁷⁹⁾	SPADI (mediana)		PRP (20)	-	-29.5 (-88.4 to 14.0)	-	-42.2 (-91.6 to 23.0)	-	-50.0 (-91.8 to 12.1)	-	-53.8 (-91.1 to 22.5)																																							
			Placebo (20)	-	-26.3 (-78.2 to 27.1)	-	-26.1 (-86.3 to 33.2)	-	-30.6 (-89.2 to 20.8)	-	-34.8 (-89.2 to 32.7)																																							
			P value	-	.758	-	.369	-	.192	-	.314																																							
	VAS (mediana)		PRP (20)	-	-40.0 (-85.0 to 0.0)	-	-51.5 (-90.0 to 0.0)	-	-60.0 (-90.0 to 0.0)	-	-67.5 (-100.0 to 25.0)																																							
			Placebo (20)	-	-45.0 (-90.0 to 0.0)	-	-45.0 (-86.0 to 0.0)	-	-40.0 (-95.0 to 10.0)	-	-67.5 (-95.0 to 10.0)																																							
			P value	-	.414	-	.583	-	.947	-	.904																																							
	ROM (in gradi)	flessione	PRP (20)	180 (90-180)	180 (140-180)	-	180 (160-180)	-	180 (160-180)	-	180 (170-180)																																							
			Placebo (20)	180 (80-180)	180 (100-180)	-	180 (100-180)	-	180 (120-180)	-	180 (140-180)																																							
			P value	-	-	-	-	-	-	-	-																																							
		abd	PRP (20)	180 (70-180)	180 (90-180)	-	180 (160-180)	-	180 (160-180)	-	180 (170-180)																																							
			Placebo (20)	180 (70-180)	180 (90-180)	-	180 (90-180)	-	180 (100-180)	-	180 (110-180)																																							
			P value	-	-	-	-	-	-	-	-																																							
ir		PRP (20)	60 (0-90)	90 (60-90)	-	90 (50-90)	-	90 (50-90)	-	90 (70-90)																																								
		Placebo (20)	70 (0-90)	90 (30-180)	-	90 (30-180)	-	90 (40-180)	-	90 (60-90)																																								
ex	PRP (20)	90 (40-90)	90 (80-90)	-	90 (80-90)	-	90 (80-90)	-	90 (90-90)																																									
	Placebo (20)	90 (0-180)	90 (40-180)	-	90 (40-180)	-	90 (50-180)	-	90 (50-90)																																									
Akan, 2019 ⁽⁸⁰⁾	VAS		Partial PRP (30) Partial control (15) full PRP (29) Full thickness control (15)	<p>Table 4. Comparison of clinical parameters between the groups</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Significance</th> <th>Partial PRP/ Partial Control</th> <th>Partial PRP/ Full-thickness PRP</th> <th>Partial PRP/ Full-thickness Control</th> <th>Partial Control/ Full-thickness PRP</th> <th>Partial Control/ Full-thickness Control</th> <th>Full-thickness PRP/ Full-thickness Control</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>VAS*</td> <td>P < 0,001</td> <td>P: 0,004*</td> <td>p > 0,05</td> <td>P: 0,02*</td> <td>P: 0,004*</td> <td>p > 0,05</td> <td>P: 0,001*</td> </tr> <tr> <td>Constant* Shoulder Score</td> <td>P < 0,001</td> <td>P < 0,001</td> <td>p > 0,05</td> <td>P < 0,001</td> <td>P < 0,001</td> <td>p > 0,05</td> <td>P: 0,001</td> </tr> <tr> <td>Quick Dash*</td> <td>P < 0,001</td> <td>P < 0,001*</td> <td>p > 0,05</td> <td>P < 0,001*</td> <td>P: 0,019*</td> <td>p > 0,05</td> <td>P < 0,001*</td> </tr> <tr> <td>Shoulder Pain* Disability Index</td> <td>P < 0,001</td> <td>P: 0,001*</td> <td>p > 0,05</td> <td>P: 0,001*</td> <td>P: 0,006**</td> <td>p > 0,05</td> <td>P: 0,003*</td> </tr> </tbody> </table> <p>*Bonferroni test. **Significant to the favor of partial PRP **Significant to the favor of partial control. *Significant to the favor of full-thickness PRP.</p>								Significance	Partial PRP/ Partial Control	Partial PRP/ Full-thickness PRP	Partial PRP/ Full-thickness Control	Partial Control/ Full-thickness PRP	Partial Control/ Full-thickness Control	Full-thickness PRP/ Full-thickness Control	VAS*	P < 0,001	P: 0,004*	p > 0,05	P: 0,02*	P: 0,004*	p > 0,05	P: 0,001*	Constant* Shoulder Score	P < 0,001	P < 0,001	p > 0,05	P < 0,001	P < 0,001	p > 0,05	P: 0,001	Quick Dash*	P < 0,001	P < 0,001*	p > 0,05	P < 0,001*	P: 0,019*	p > 0,05	P < 0,001*	Shoulder Pain* Disability Index	P < 0,001	P: 0,001*	p > 0,05	P: 0,001*	P: 0,006**	p > 0,05	P: 0,003*
		Significance	Partial PRP/ Partial Control	Partial PRP/ Full-thickness PRP	Partial PRP/ Full-thickness Control	Partial Control/ Full-thickness PRP	Partial Control/ Full-thickness Control	Full-thickness PRP/ Full-thickness Control																																										
VAS*	P < 0,001	P: 0,004*	p > 0,05	P: 0,02*	P: 0,004*	p > 0,05	P: 0,001*																																											
Constant* Shoulder Score	P < 0,001	P < 0,001	p > 0,05	P < 0,001	P < 0,001	p > 0,05	P: 0,001																																											
Quick Dash*	P < 0,001	P < 0,001*	p > 0,05	P < 0,001*	P: 0,019*	p > 0,05	P < 0,001*																																											
Shoulder Pain* Disability Index	P < 0,001	P: 0,001*	p > 0,05	P: 0,001*	P: 0,006**	p > 0,05	P: 0,003*																																											
quick DASH		Partial PRP (30) Partial control (15) full PRP (29) Full thickness control (15)																																																

TABELLA 8: ACIDO IALURONICO

studio	misura	gruppi	baseline	Breve (0-6 settimane)	p-value (baseline to T1)	Medio (6-12 settimane)	p-value (baseline to T2)	Lungo (>12 settimane)	p-value (baseline to T3)	
Cai 2019 ⁸¹	VAS	Gruppo intervento	6.32 ± 1.39	4.8 ± 1.32	P<0.05	4.02 ± 1.05	P < 0.05	3.45 ± 1.09	P < 0.05	-
		Gruppo controllo	6.55 ± 1.25	5.62 ± 0.99	P < 0.05	5.3 ± 0.91	P < 0.05	5.85 ± 1.27	P < 0.05	-
		P value	-	-	-	-	-	-	-	-

Flores ⁸⁷	VAS		Gruppo intervento	7.33 (0.88)	-	-	0.93 (1.54)	-	-	-	-
			Gruppo controllo	7.11 (1.01)	-	-	1.83 (2.1)	-	-	-	-
			P value	0.286	-	-	-	-	-	-	-
Özgen ⁸⁶	VAS	VAS at rest	Gruppo intervento	0.5 (0–3.5)	0 (0–2.5)	-	0 (0–1.5)	-	0 (0–0)	-	-
			Gruppo controllo	3 (0–6.5)	0 (0–0)	-	0 (0–0)	-	0 (0–0)	-	-
			p Value	-	P>0.05	-	P>0.05	-	P>0.05	-	-
		VAS in motion	Gruppo intervento	6 (4–9.5)	0.5 (0–4)	-	0 (0–0)	-	0 (0–0)	-	-
			Gruppo controllo	5 (4.5–8.5)	0 (0–3)	-	2.5 (0–4)	-	0 (0–0)	-	-
			p Value	-	P>0.05	-	P<0.05	-	P>0.05	-	-
		VAS at night	Gruppo intervento	5 (3.5–8.5)	2 (0–4.5)	-	0 (0–3)	-	0 (0–0)	-	-
			Gruppo controllo	8.5 (6.5–10)	0 (0–1)	-	1 (0–4)	-	0 (0–0)	-	-
			p Value	-	P>0.05	-	P>0.05	-	P>0.05	-	-
	ROM	Active abduction	Gruppo intervento	102.5 (82–130)	180 (135–180)	-	180 (180–180)	-	180 (180–180)	-	-
			Gruppo controllo	92.5 (77.5–132.5)	180 (170–180)	-	180 (162.5–180)	-	180 (180–180)	-	-
			p Value	-	P>0.05	-	P<0.05	-	P>0.05	-	-
		Active Flexion	Gruppo intervento	152.5 (132.5–167.5)	177.5 (163.5–180)	-	180 (177.5–180)	-	180 (180–180)	-	-
			Gruppo controllo	137.5 (120–155)	175 (147.5–180)	-	180 (150–180)	-	180 (180–180)	-	-
			p Value	-	P>0.05	-	P>0.05	-	P>0.05	-	-
Active external rotation		Gruppo intervento	65 (42.5–72.5)	90 (67.5–90)	-	90 (90–90)	-	90 (90–90)	-	-	
		Gruppo controllo	59 (28.5–90)	78.5 (40–90)	-	90 (70–90)	-	90 (90–90)	-	-	
		p Value	-	P>0.05	-	P>0.05	-	P>0.05	-	-	

		Active internal rotation	Gruppo intervento	78 (48.5–90)	90 (76.5–90)	-	90 (90–90)	-	90 (90–90)	-	-	
			Gruppo controllo	70 (63.5–72.5)	87.5 (70–90)	-	90 (75–90)	-	90 (90–90)	-	-	
			p Value	-	P>0.05	-	P>0.05	-	P>0.05	-	-	
Kim et al. 2012, ⁶²	VAS		Gruppo intervento	58.6 ± 19.3	31.2 ± 20.4	-	27.4 ± 21.2	-	24.6 ± 23.1	-	-	
			Gruppo controllo	57.2 ± 19.9	46.8 ± 20.9	-	40.1 ± 21.5	-	36.9 ± 26.5	-	-	
			p Value	-	-	-	-	-	-	-	-	
	ROM		FLEX	Gruppo intervento	138.3 ± 12.8	141.0 ± 11.3	-	141.3 ± 15.3	-	142.2 ± 14.5	-	-
				Gruppo controllo	137.9 ± 15.2	142.3 ± 15.0	-	143.9 ± 8.6	-	145.0 ± 8.6	-	-
				p Value	-	-	-	-	-	-	-	-
			ER (o°)	Gruppo intervento	69.8 ± 11.8	69.1 ± 18.5	-	69.5 ± 18.4	-	67.8 ± 20.9	-	-
				Gruppo controllo	70.8 ± 15.5	72.8 ± 17.9	-	73.0 ± 19.0	-	73.6 ± 18.9	-	-
				p Value	-	-	-	-	-	-	-	-
			ER (90°)	Gruppo intervento	70.1 ± 13.8	79.8 ± 11.5	-	80.5 ± 9.9	-	79.0 ± 14.5	-	-
				Gruppo controllo	80.2 ± 9.5	81.3 ± 10.1	-	80.8 ± 12.0	-	81.1 ± 12.9	-	-
				p Value	-	-	-	-	-	-	-	-
	IR	Gruppo intervento	8.5 ± 4.2	8.9 ± 3.8	-	9.0 ± 3.9	-	8.9 ± 4.0	-	-		
		Gruppo controllo	9.3 ± 3.2	9.4 ± 3.2	-	9.3 ± 3.5	-	8.7 ± 3.8	-	-		
		p Value	-	-	-	-	-	-	-	-		
Penning, ⁶⁰	VAS		Gruppo intervento	6.1 (5.4 to 6.8)	5.4 (4.6 to 6.1)	-	5.4 (4.5 to 6.2)	-	4.3 (3.4 to 5.2)	-	-	
			Gruppo controllo	6 (5.4 to 6.8)	4.4 (3.7 to 5.2)	-	3.7 (3.0 to 4.5)	-	3.6 (2.7 to 4.5)	-	-	
			p Value	-	-	-	-	-	-	-	-	

TABELLA 9: PROLOTERAPIA

studio	misura		gruppi	baseline	Breve (0-6 settimane)	p-value (baseline to T1)	Medio (6-12 settimane)	p-value (baseline to T2)	Lungo (>12 settimane)	p-value (baseline to T3)	
Cole, ⁵⁷	ROM	FLEX	Gruppo intervento	167 (3)	169 (3)	-	173 (2)	-	172 (2)	-	-
			Gruppo controllo	161 (7)	165 (4)	-	172 (3)	-	165 (7)	-	-
			p Value	0.43	0.38	-	0.7	-	0.31	-	-
		ABD	Gruppo intervento	166 (5)	168 (6)	-	175 (0)	-	175 (2)	-	-
			Gruppo controllo	153 (8)	158 (8)	-	163 (7)	-	163 (8)	-	-
			p Value	0.17	0.3	-	0.1	-	0.15	-	-
		ER	Gruppo intervento	67 (4)	55 (3)	-	65 (3)	-	61 (3)	-	-
			Gruppo controllo	60 (4)	58 (4)	-	57 (5)	-	63 (5)	-	-
			p Value	0.23	0.45	-	0.18	-	0.79	-	-
George, ⁸⁸	DASH	Gruppo intervento	60.14	-	-	43.89	-	-	-	-	
		Gruppo controllo	56.86	-	-	46.68	-	-	-	-	
		p Value	-	-	-	-	-	-	-	-	
Seven ⁵¹	VAS	Gruppo intervento	7,85±1,29	3,35±1,67	-	2,35±1,98	-	0,89±1,64	-	-	
		Gruppo controllo	7,36±1,38	4,39±1,92	-	4,00±2,11	-	3,77±2,15	-	-	
		p Value	0.072	0.04	-	<0.001	-	<0.001	-	-	
	SPADI	Gruppo intervento	74,76±18,54	31,30±14,19	-	16,12±12,82	-	7,66±10,64	-	-	
		Gruppo controllo	68,62±20,4	41,97±16,42	-	37,25±20,32	-	34,94±19,14	-	-	
		p Value	0.118	0.01	-	<0.001	-	<0.001	-	-	

	ROM	FLEX	Gruppo intervento	126,89±40,89	167,19±20,93	-	173,50±14,57	-	176,57±9,50	-	-
			Gruppo controllo	133,75±34,84	161,59±21,66	-	165,00±18,26	-	166,36±16,95	-	-
			p Value	0.376	0.192	-	0.011	-	<0.001	-	-
		ABD	Gruppo intervento	125,96±35,98	163,77±24,66	-	170,78±19,38	-	175,26±12,15	-	-
			Gruppo controllo	128,52±34,54	158,29±22,54	-	162,38±20,55	-	164,65±17,92	-	-
			p Value	0.719	0.254	-	0.038	-	0.001	-	-
		IR	Gruppo intervento	59,73±26,03	65,78±8,59	-	67,63±5,98	-	68,77±4,25	-	-
			Gruppo controllo	56,47±15,64	65,00±7,92	-	65,56±7,40	-	66,02±7,11	-	-
			p Value	0.465	0.637	-	0.125	-	0.018	-	-
		ER	Gruppo intervento	77,19±17,9	84,47±11,20	-	87,71±5,98	-	88,94±4,09	-	-
			Gruppo controllo	79,31±17,30	85,34±10,42	-	86,59±9,69	-	86,59±9,69	-	-
			p Value	0.55	0.692	-	0.473	-	0.101	-	-

7.4 Appendice 4

TABELLA 10: VALUTAZIONE AMSTAR 2

studi	domini																Qualità
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	
Efficacy and safety of corticosteroid injections and other injections for management of tendinopathy: a systematic review of randomised controlled trials ⁽²⁰⁾	x	/	/	x	x	/	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	Low
Steroid Injection and Nonsteroidal Anti-inflammatory Agents for Shoulder Pain: A PRISMA Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. ⁽⁴⁴⁾	x	/	x	x	x	x	/	x	x	/	No meta	No meta	/	/	No meta	x	Very Low
Therapeutic effects of hyaluronate injections in patients with chronic painful shoulder: a meta-analysis of randomized controlled trials. ⁽⁸⁵⁾	x	/	x	x	/	/	x	x	x	/	x	x	x	x	x	/	Low
Efficacy of Pharmacological Therapies for Adhesive Capsulitis of the Shoulder A Systematic Review and Network Meta-analysis ⁽⁸⁴⁾	x	x	x	x	x	x	/	x	x	/	x	x	x	x	x	x	Low
The effectiveness of corticosteroid injections compared with physiotherapeutic intervention for adhesive capsulitis: A systematic review ⁽⁸³⁾	x	x	/	x	x	x	x	x	x	/	No meta	No meta	x	x	No meta	x	moderate
A Systematic Review of Dextrose Prolotherapy for Chronic Musculoskeletal Pain ⁽⁴⁸⁾	x	/	/	x	/	/	/	x	x	/	No meta	No meta	x	/	No meta	x	Very Low

TABELLA 11: VALUTAZIONE ROB 2

Studies with intention-to-treat	Studies with intention-to-treat					Overall
	Randomization process	Deviations from intended interventions	Missing outcome data	Measurement of the outcome	Selection of the reported result	
Brandi Cole	+	?	+	+	+	!
Volkan Subaşı	+	?	+	-	+	-
Ronald Bispo Barreto	+	+	-	-	+	-
Nemanja Damjanov	?	+	+	+	+	!
Allan Wang	+	+	+	+	+	+
Jay R. Ebert	+	-	+	-	?	-
Ahmed Shams	+	-	+	-	+	-
César Flores	?	?	+	-	-	-
Serdar Kesikburun	+	+	+	+	+	+
Ozlem Akan	+	+	+	+	?	!
Daniel I. Rhon	+	?	+	+	+	!
L. I. F. Penning	+	+	+	+	+	+

Studies with pre-protocol	Studies with pre-protocol					Overall
	Randomization process	Deviations from intended interventions	Missing outcome data	Measurement of the outcome	Selection of the reported result	
Yang-Soo Kim ⁵⁶	+	-	+	+	+	-
Adrien J.	+	+	+	+	+	+
Parisa Nejati	?	-	-	-	+	-
Ilker Ilhanli	+	+	+	?	+	!
Martyn Snow	+	?	+	+	+	!
Yu Cai	?	+	+	+	+	!
Merih Özgen	?	-	+	-	+	-
Yang-Soo Kim	?	-	+	-	+	-
John George	?	-	+	-	+	-
Mehmet Murat	?	+	-	+	+	-
Dickon P Crawshaw	+	?	+	?	+	!

+	Low risk
?	Some concerns
-	High risk

TABELLA 12: DOMINI AMSTAR 2

Critical domains	
Protocol registered before commencement of the review	item 2
Adequacy of the literature search	item 4
Justification for excluding individual studies	item 7
Risk of bias from individual studies being included in the review	item 9
Appropriateness of meta-analytical methods	item 11
Consideration of risk of bias when interpreting the results of the review	item 13
Assessment of presence and likely impact of publication bias	item 15

TABELLA 13: CRITERI DI VALUTAZIONE AMSTAR 2

Rating overall confidence in the results of the review	
High	No or one non-critical weakness: the systematic review provides an accurate and comprehensive summary of the results of the available studies that address the question of interest.
Moderate	More than one non-critical weakness*: the systematic review has more than one weakness but no critical flaws. It may provide an accurate summary of the results of the available studies that were included in the review.
Low	One critical flaw with or without non-critical weaknesses: the review has a critical flaw and may not provide an accurate and comprehensive summary of the available studies that address the question of interest.
Critically low	More than one critical flaw with or without non-critical weaknesses: the review has more than one critical flaw and should not be relied on to provide an accurate and comprehensive summary of the available studies.
*Multiple non-critical weaknesses may diminish confidence in the review and it may be appropriate to move the overall appraisal down from moderate to low confidence	