



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

Evidenze in letteratura sull'uso delle HVLA nel dolore cronico: effetti neurofisiologici ed effetti clinici.

Candidato:

Dott. FT, Lorenzo Vescovi

Relatrice:

Dott.ssa FT, OMPT Federica Pagani

INDICE

ABSTRACT	4
1. INTRODUZIONE	5
1.1 Background.....	5
1.2 Presupposti teorici	6
1.2.1 Il dolore cronico.....	6
1.2.1.1 Chronic primary pain	6
1.2.1.2 Chronic musculoskeletal pain	7
1.2.1.3 Processi coinvolti nel dolore cronico	8
1.2.1.4 Sensibilizzazione centrale	9
1.2.2 Manipolazioni	10
1.2.2.1 Effetti biomeccanici delle manipolazioni	10
1.2.2.2 Effetti neurofisiologici delle manipolazioni.....	11
1.2.2.3 Manipolazioni nel dolore cronico: chronic neck pain	11
1.2.2.4 Manipolazioni nel dolore cronico: chronic low back pain	12
2. MATERIALI E METODI	14
3. RISULTATI	17
3.1 Selezione degli studi	17
3.2 Caratteristiche degli studi.....	18
3.3 Valutazione degli studi	18
3.4 Livelli di evidenza.....	40
3.5. Sintesi degli articoli inclusi.....	41
3.6. Sintesi dei risultati	45
3.7. Analisi dei risultati	46
4. DISCUSSIONE	52
5. CONCLUSIONI	66
5.1 Punti di forza e limiti dello studio	67
5.2 KEY POINTS.....	69
BIBLIOGRAFIA.....	70
APPENDICE	89
Articoli esclusi	89

ABSTRACT

Titolo: Evidenze in letteratura sull'uso delle HVLA nel dolore cronico: effetti neurofisiologici ed effetti clinici.

Background: Il dolore cronico è una delle principali cause di sofferenza in tutto il mondo, e influenza negativamente numerosi aspetti riguardanti la qualità della vita quotidiana, sociale e lavorativa dei pazienti che ne sono affetti. È un argomento controverso, e numerosi dubbi sono stati sollevati riguardo alla diagnosi e al trattamento di questo come una condizione clinica. Nonostante le evidenze cliniche riguardanti il benessere dei pazienti e il largo utilizzo delle manipolazioni, i meccanismi biologici che stanno alla base degli effetti da esse prodotte non sono ancora del tutto noti. Numerose sono le conseguenze prodotte da una manipolazione, tra le quali cambiamenti nell'attività muscolare, nella eccitabilità centrale, nei riflessi e nella elaborazione del dolore, che potrebbero influenzare i meccanismi di produzione del dolore, sia nel dolore acuto che in quello cronico.

Obiettivi: Scopo di questo elaborato è verificare, mediante una revisione della letteratura, se esistono evidenze sull'efficacia delle manipolazioni nel dolore cronico, ed individuare in quali ambiti si esplicano i loro effetti neurofisiologici e quali sono gli effetti clinici da esse prodotti.

Metodi: È stata effettuata una revisione della letteratura attraverso la ricerca nelle banche dati di Medline (PubMed), PEDro e Cochrane in relazione al quesito clinico.

In particolare, è stata considerata l'efficacia delle manipolazioni all'interno della sfera di dolore cronico. Sono stati ricercati articoli che trattassero esclusivamente manipolazioni di tipo ortopedico, escludendo dalla ricerca quelle di tipo osteopatico, chiropratico o relative ai tessuti molli. Le misure di outcome considerate sono state gli effetti neurofisiologici prodotti dalle manipolazioni e i successivi effetti clinici riportati dai pazienti. Si è quindi deciso di andare a considerare la qualità e utilità dei precedenti outcome durante la lettura dei singoli articoli selezionati.

Risultati: La selezione definitiva è composta di 13 articoli. 3/13 articoli considerano pazienti affetti da low back pain cronico, 9/13 neck pain cronico, uno solo riguarda thoracic pain cronico. Diverse sono state le tipologie di manipolazioni considerate (cervicali, cervico-toraciche, toraciche, lombari) così come i gruppi di controllo, che includono esercizio, manipolazioni sham, riposo senza trattamento e altri tipi di trattamenti di terapia manuale. I principali outcome considerati sono stati di tipo clinico (dolore, ROM articolare, disabilità) e neurofisiologico (pressure pain threshold, attività elettromiografica spinale, diametro pupillare).

Conclusioni: In pazienti affetti da dolore cronico, le manipolazioni producono effetti terapeutici simili rispetto ad altre tipologie di tecniche manuali, ma migliori se confrontati a un trattamento sham. L'aggiunta di manipolazioni a un programma di esercizio terapeutico non modifica in meglio gli outcome. Diversi tipi di manipolazione producono outcome simili. Manipolazioni multiple sembrano dare benefici aggiuntivi rispetto a una singola manipolazione; inoltre, sembra non essere fondamentale identificare una precisa dose manipolativa da erogare per creare gli effetti desiderati. Gli studi selezionati dalla letteratura presentano una grande varietà tra di loro, non permettendo un confronto completamente omogeneo. Infine, data la scarsità di follow up alla media e lunga distanza, è risultato difficile studiare gli effetti sostenuti dalle manipolazioni nel tempo.

1. INTRODUZIONE

1.1 Background

Il dolore cronico è una delle principali cause di sofferenza in tutto il mondo, e infligge negativamente numerosi aspetti riguardanti la qualità della vita quotidiana, sociale e lavorativa dei pazienti che ne sono affetti.

Le persone affette da dolore sostenuto da molto tempo, spesso, sperimentano situazioni di atteggiamenti negativi e mancanza di fiducia da parte dei professionisti sanitari, dei colleghi, dei familiari e dei conoscenti.

È stimato che in Europa il dolore cronico da moderato a severo colpisce il 19% degli adulti, il 40% dei quali non riceve trattamenti specializzati nella gestione di questo tipo di dolore, non potendo affrontare così al meglio la loro condizione¹.

Numerose sono le evidenze a sostegno della teoria secondo cui il dolore cronico non è una semplice transizione dal dolore acuto, ma include numerosi meccanismi a diversi livelli tra di loro interconnessi, che spaziano da quello molecolare a quello di rete neurale, fino alle numerose modifiche a livello della vie nervose².

Le manipolazioni sono dei trattamenti molto utilizzati nella gestione del dolore, sia acuto che cronico.

In alcuni paesi queste vengono considerate come un trattamento di prima linea, in altri raccomandate all'interno di un pacchetto più grande che include anche altri trattamenti, come l'esercizio, in altri ancora non sono menzionate del tutto³.

Nonostante le evidenze che possano produrre benefici e nonostante il loro largo utilizzo in clinica, i meccanismi sottostanti alle manipolazioni non sono ancora del tutto noti⁴.

Numerose sono quindi le ipotesi su come una manipolazione possa funzionare: i modelli d'azione possono essere divisi essenzialmente in modello biomeccanico e modello neurofisiologico³.

Il presente studio si pone come obiettivo una revisione della letteratura esistente, con lo scopo di valutare l'esistenza di evidenze che possano dimostrare quali sono gli esiti prodotti dalle manipolazioni in condizioni di dolore cronico, e individuare in quali ambiti si esplicano i loro effetti neurofisiologici e quali sono gli effetti clinici da esse prodotti.

1.2 Presupposti teorici

1.2.1 Il dolore cronico

Il dolore cronico è un argomento controverso, e numerosi dubbi sono stati sollevati riguardo alla diagnosi e al trattamento di questo come una condizione clinica.

Esiste una lunga lista di condizioni cliniche dovute a dolore cronico, queste sono generalmente divise a seconda della zona di dolore e al tipo di danno (neuropatico, artritico, cancerogeno, miofasciale, diabetico)⁵.

Numerose condizioni di dolore cronico presentano un'eziologia e una patofisiologia oscure, e sono caratterizzate da una complessa interazione di fattori biologici, psicosociali e sociali⁶.

Ultimamente, queste condizioni vengono etichettate con nomi quali "dolore cronico diffuso", "fibromialgia", "sindrome dolorosa regionale complessa", "disordini temporomandibolari", "sindrome dell'intestino irritabile", con l'aggiunta di numerosi dolori alla schiena e al collo che presentano terminologie vaghe e ambigue come "non specifico", "somatoforme" o "funzionale"⁷.

1.2.1.1 Chronic primary pain

Il termine "dolore cronico primario" è stato scelto attraverso una lunga consultazione dalla commissione di revisione dell'ICD-11, al fine di evitare l'obsoleta dicotomia "fisico" vs "psicologico", e anche per escludere terminologie che definissero qualcosa di assente, come "non specifico" o "funzionale".

Il dolore cronico primario è definito come dolore presente in una o più regioni anatomiche che: (1) persiste da più di 3 mesi, (2) è associato a distress emotivo significativo (ad esempio ansia, rabbia, frustrazione o umore depresso) e/o disabilità funzionale significative (interferenze con la vita quotidiana e con la partecipazione ai ruoli sociali), (3) i sintomi non possono essere ricondotti a un'altra diagnosi precisa.

Il dolore cronico primario può verificarsi in qualsiasi sistema corporeo (nervoso, muscoloscheletrico, gastrointestinale) e in qualsiasi zona del corpo (viso, schiena, collo, arto superiore, torace, addome, pelvi, regione urogenitale) o in combinazione in più zone corporee (come nel caso del dolore diffuso).

Come in tutte le condizioni, prima di formulare una diagnosi, serve assicurarsi che non ne esista un'altra migliore per la presentazione del dolore cronico in questione.

In quel caso, si parlerà di dolore cronico “secondario”, che include le seguenti classificazioni: dolore cronico causato da cancro, dolore cronico post-chirurgico o post-traumatico, dolore cronico neuropatico, dolore cronico secondario a cefalea o dolore orofacciale, dolore cronico secondario di tipo viscerale e dolore cronico secondario di tipo muscoloscheletrico⁷.

1.2.1.2 Chronic musculoskeletal pain

Il dolore cronico muscoloscheletrico rappresenta la maggior parte delle condizioni di dolore cronico¹.

Non solo il dolore è il sintomo più frequente nei disturbi muscoloscheletrici, ma costituisce anche gran parte del carico della malattia⁸.

Il dolore muscoloscheletrico è tradizionalmente legato a patologie conosciute riguardanti muscoli, ossa e articolazioni, come osteoartrite, artrite infiammatoria e disturbi del tessuto connettivo, oppure a patologie senza una causa conosciuta⁹, è perciò importante differenziare tra il dolore come sintomo secondario a questo tipo di malattie e dolore cronico che non può essere attribuito a strutture specifiche e deve essere considerato come a sé stante.

A questo fine è necessario dividere il dolore cronico muscoloscheletrico in due grandi domini: (1) dolore cronico muscoloscheletrico primario e (2) dolore cronico muscoloscheletrico secondario.

Il dolore cronico muscoloscheletrico primario è un tipo di dolore cronico sperimentato in muscoli, ossa, articolazioni o tendini che è caratterizzato da distress emotivo significativo (come ansia, rabbia, frustrazione o umore depresso) o disabilità funzionali (interferenza con le attività della vita quotidiana e riduzione della partecipazione sociale) e che non può essere attribuito direttamente a una patologia conosciuta o a un processo dannoso.

Il dolore cronico muscoloscheletrico primario può essere localizzato nel rachide o agli arti, o può risultare diffuso.

La diagnosi è appropriata indipendentemente dal contributo di fattori biologici o psicologici identificati, a meno che un'altra diagnosi possa essere migliore per i sintomi presenti. Esempi di dolore muscoloscheletrico cronico sono il “non specific low back pain” (chiamato “chronic primary low back pain” nella nuova classificazione) e il dolore cronico diffuso.

Il dolore cronico muscoloscheletrico secondario è invece un dolore muscoloscheletrico che nasce da disturbi sottostanti ben classificabili¹⁰.

1.2.1.3 Processi coinvolti nel dolore cronico

Negli ultimi anni numerosi passi avanti sono stati fatti al fine di comprendere i processi periferici e centrali coinvolti nelle condizioni di dolore cronico⁵.

Il dolore cronico non è semplicemente un continuum temporale del dolore acuto. La nocicezione e il dolore acuto svolgono un'importante funzione protettiva nel prevenire danni tissutali. Tuttavia, il dolore può divenire cronico quando alcuni processi maladattativi che vengono scatenati da fattori patofisiologici (come lesioni neurali, traumi, amputazioni, infezioni, infiammazioni, crescite tumorali, esposizioni a neurotossine, disturbi autoimmuni, patologie vascolari, disturbi metabolici o alterazioni legate allo stress) sono esacerbati già in fasi iniziali da una serie di variabili psicosociali¹¹.

La transizione da dolore acuto a dolore cronico include cambiamenti attività-dipendenti (plasticità funzionale) a diversi livelli tra loro interconnessi, che spaziano dal molecolare alla rete neuronale e a diverse stazioni nel tragitto nocicettivo².

Sembra inoltre che questi cambiamenti funzionali siano associati a un rimodellamento e a una riorganizzazione sinaptica, cellulare e di circuiti neurali che può avvenire in varie zone anatomiche e in diversi momenti¹².

A livello sinaptico, sono stati trovati "long-term potentiation", ossia aumenti a lungo termine della trasmissione di segnale caratterizzati da modificazioni molecolari¹³ che si ritiene siano causati dall'attivazione persistente di nocicettori periferici in seguito a lesioni o infiammazioni. Questi e altri tipi di cambiamenti sinaptici funzionali attività-dipendenti sono stati ritrovati anche in aree corticali associate al dolore cronico, come la corteccia insulare e la corteccia cingolata anteriore¹².

In diversi tipi di dolore cronico, inoltre, sono state riportate alterazioni nella densità e nel volume della materia grigia cerebrale¹⁴, con perdite e disfunzioni neuronali a livello della corteccia prefrontale dorsolaterale e atrofia talamica¹⁵.

Più recentemente questi cambiamenti sono stati evidenziati anche a livello spinale¹⁶.

I principali cambiamenti a livello di circuiti neurali si riferiscono principalmente alla regione prefrontale, sull'insula anteriore, sulla corteccia cingolata anteriore, sui gangli basali, sul talamo, sul grigio periacqueduttale, sui giri pre e post centrali e sul lobulo parietale inferiore¹⁷.

Anche lo stress gioca un ruolo importante nella cronicizzazione del dolore, e la sua regolazione è costantemente interessata nei processi di sviluppo del dolore cronico¹⁸.

Lo stress è una reazione biologica che fa scattare risposte rapide tramite l'attivazione del sistema nervoso simpatico e risposte più lente tramite l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (asse HPA)¹⁹.

Stress prolungati hanno un effetto distruttivo continuo sul cervello attraverso l'attivazione dell'asse HPA, in particolare tramite secrezioni di glucocorticoidi²⁰.

Infine, l'attivazione delle cellule gliali (microglia, astrociti e oligodendrociti nel sistema nervoso centrale, cellule gliali satellite nelle corna dorsali del midollo spinale e nei gangli trigeminali) e le interazioni neurogliali sembrano poter essere meccanismi chiave sottostanti al dolore cronico²¹.

1.2.1.4 Sensibilizzazione centrale

Nel 2011 la IASP ha pubblicato per la prima volta la definizione di sensibilizzazione centrale: una responsività aumentata dei neuroni nocicettivi del sistema nervoso centrale rispetto agli impulsi afferenti di intensità normale o sotto soglia²².

Con sensibilizzazione centrale si intende quindi un fenomeno fisiologico in cui la disregolazione a livello del sistema nervoso centrale causa disregolazione e ipereccitabilità neuronale, esitando in ipersensibilità a stimoli sia dannosi che non dannosi²³.

Questa condizione è associata ad allodinia (ossia percezione dolorosa a stimoli precedentemente non dolorosi) e iperalgesia (ossia eccessiva risposta sensitiva a stimoli normalmente dolorosi), allargamento della zona sensitiva (con espansione del dolore oltre all'area di competenza del nervo periferico) e prolungamento nel tempo della sensazione dolorosa dopo la rimozione dello stimolo doloroso (indicato in genere come sensazione di pulsazione, bruciore, formicolio o intorpidimento)²⁴.

Numerosi sono stati, nell'ultima decade, gli autori che si sono focalizzati sul concetto di sensibilizzazione centrale come uno dei meccanismi implicati nella progressione da dolore acuto a cronico e nel mantenimento del dolore cronico stesso. In questo modo, il dolore acuto risultato degli input nocicettivi periferici può provocare cambiamenti neuroplastici nel sistema nervoso e orientarsi verso un meccanismo di dolore mantenuto a livello centrale²⁵.

La sensibilizzazione centrale potrebbe essere un processo neurofisiologico sottostante che potrebbe spiegare i sintomi di alcune situazioni di dolore cronico²⁶.

1.2.2 Manipolazioni

La manipolazione è un approccio clinico specifico “hands-on” utilizzato dai professionisti della salute al fine di trattare il dolore muscoloscheletrico²⁷.

Questa tecnica utilizza un impulso, “thrust”, applicato a un’articolazione sinoviale a bassa ampiezza vicino al limite articolare, spesso accompagnato da un crack udibile, causato dalla cavitazione dell’articolazione, ossia la formazione e il rilascio di gas dai fluidi sinoviali all’interno dell’articolazione causata dalla separazione delle superfici articolari che esita in una riduzione di pressione intracapsulare²⁸.

Durante una manipolazione, è il clinico a controllare la velocità, l’ampiezza e la direzione dell’impulso²⁹.

I meccanismi con cui le manipolazioni modificano il dolore muscoloscheletrico sono ancora in parte sconosciuti³⁰.

Numerose teorie sono state proposte per spiegare gli effetti delle manipolazioni. I modelli d’azione sono sostanzialmente di tipo biomeccanico e di tipo neurofisiologico³.

Evidenze recenti suggeriscono un’interazione tra lo stimolo meccanico e la risposta neurofisiologica associata^{31,4} e includono una rapida ipoalgesia con un’eccitazione concomitante del sistema nervoso simpatico e motorio^{32,33}.

Inoltre, i benefici delle manipolazioni sono stati anche attribuiti a meccanismi mediati a livello sovraspinale, come l’effetto placebo, le aspettative del paziente e i fattori psicosociali³⁴.

1.2.2.1 Effetti biomeccanici delle manipolazioni

L’approccio meccanicistico biomeccanico suggerisce che le manipolazioni agiscano a livello di una lesione spinale manipolabile o funzionale, e il trattamento è indicato a ridurre lo stress meccanico interno³⁵.

I cambiamenti meccanici elicitati dalle manipolazioni riguarderebbero la produzione di movimenti vertebrali relativi con conseguente riduzione meccanica dello stress e uno stiramento dei tessuti paraspinali molli e duri. Una delle maggiori conseguenze di questi cambiamenti meccanici ipoteticamente realizzati dalle manipolazioni potrebbe essere il miglioramento della mobilità e del joint play zigoapofisario.

I cambiamenti biomeccanici causati dalle manipolazioni sembrano avere conseguenze fisiologiche tramite il loro effetto sull’afflusso di informazioni sensitive al sistema nervoso centrale⁴.

1.2.2.2 Effetti neurofisiologici delle manipolazioni

L'approccio neurofisiologico suggerisce che le manipolazioni avrebbero effetto a livello dei neuroni afferenti primari provenienti dai tessuti paraspinali, a livello del sistema di controllo motorio e di processazione del dolore³.

Il thrust meccanico potrebbe stimolare o silenziare terminazioni nervose nocicettive e meccanosensitive nei tessuti paraspinali, inclusi pelle, muscoli, tendini, legamenti, articolazioni faccettarie e dischi intervertebrali. Questi impulsi nervosi potrebbero influenzare i meccanismi di produzione del dolore e altri sistemi fisiologici controllati o influenzati dal sistema nervoso.

Questi cambiamenti riguardanti gli input sensoriali sembrano modificare l'integrazione neurale agendo direttamente sull'attività riflessa e coinvolgendo l'integrazione nervosa centrale a opera di pool neuronali motori, nocicettivi e autonomici, producendo cambiamenti a livello somatomotorio⁴.

In termini di effetti ipoalgesici conseguenti a manipolazioni, le teorie proposte a sostegno coinvolgono l'attivazione di sistemi di controllo del dolore inibitori discendenti o attivazione di meccanismi a cancello sul dolore. Il sistema di controllo discendente sarebbe inoltre in grado di modulare selettivamente le fibre di "tipo c" nocicettive³⁶.

Parte degli effetti prodotti dalle manipolazioni sarebbero inoltre dovuti a cambiamenti nell'attività del sistema nervoso autonomo, il meccanismo fisiologico comunemente proposto riguarda la possibile influenza sui riflessi segmentali ed extrasegmentali con un ruolo prevalente attribuito al sistema nervoso simpatico periferico.

Anche cambiamenti nella pressione sanguigna³⁷, il riflesso pupillare²⁸ e la variabilità del battito cardiaco³⁸ sono stati studiati come indicatori di cambiamenti simpatici e parasimpatici del sistema nervoso autonomo successivamente a manipolazioni.

1.2.2.3 Manipolazioni nel dolore cronico: chronic neck pain

Il dolore al collo è un problema comune nella popolazione generale. La prevalenza spazia dal 16-17% al 75.1%³⁹, è maggiore nei giovani adulti e nel sesso femminile, con tassi di circa il 59% nelle donne e 41% negli uomini. Inoltre, approssimativamente la metà di questi individui hanno esperienza di sintomatologie croniche⁴⁰. È risaputo che circa il 70% degli individui possono avere episodi di dolore cervicale durante la loro vita, e una gran parte di questi svilupperà sintomi cronici e disabilità.

Pur non essendo un disturbo di rischio vitale, il neck pain può limitare la partecipazione lavorativa e le attività della vita quotidiana e significare un grosso problema per i lavoratori in termini di assenteismo.

Esistono evidenze riguardo al fatto che il neck pain causi alterazioni durante l'attività motoria, apportando cambiamenti alle strategie di controllo motorio durante attività statiche e dinamiche.

Nonostante le cause del dolore cervicale possono essere associate a processi degenerativi come osteoartrosi o disturbi identificabili agli esami di imaging, le cause principali sono ancora sconosciute e non possono essere stabilite chiaramente⁴¹.

Quest'ultima casistica viene definita "non specific neck pain", ossia un dolore cervicale senza segni e sintomi patogenici e/o patognomonic⁴².

Secondo l'International Association for the Study of Pain, il neck pain si può classificare basandosi sulla durata dei sintomi dividendolo in stadio acuto (fino a 7 giorni), subacuto (tra 7 giorni e 3 mesi), o cronico (maggiore di tre mesi)⁴³.

La fisioterapia è generalmente la prima opzione di gestione del dolore per i pazienti con neck pain, che include spesso l'utilizzo di terapia manuale come approccio preferito⁴².

I fisioterapisti trattano il neck pain con una serie di interventi che includono mobilizzazioni articolari, manipolazioni, esercizio terapeutico, trattamento dei tessuti molli, elettroterapia ed educazione⁴⁴.

Le manipolazioni cervicali vengono largamente utilizzate nella gestione del neck pain. Nonostante ciò, queste possono essere associate a eventi avversi minori, come sensazioni di discomfort, cervicalgia, vertigini e nausea, o complicazioni più serie come radicolopatie, mielopatie e ictus.

Per questo motivo le manipolazioni spinali toraciche sono diventate un'alternativa di trattamento popolare per il neck pain dal momento che portano con sé minori complicazioni⁴⁵.

1.2.2.4 Manipolazioni nel dolore cronico: chronic low back pain

Il low back pain è un problema muscoloscheletrico comune, con una prevalenza in paesi sviluppati del 60-80%, che causa disabilità e costi di gestione della salute crescenti⁴⁶.

Il termine "non specific low back pain" si riferisce a una tipologia di low back pain nel quale non è possibile riscontrare un'eziologia precisa, (come ad esempio infezioni, tumori, osteoporosi, fratture, deformità strutturali, disturbi infiammatori, spondilite anchilosante, sindromi radicolari

o sindrome della cauda equina)⁴⁷ che essa sia psicologica, motoria, meccanica o sensitiva, e questo tipo rappresenta circa l'85% della totalità dei low back pain⁴⁸.

Il low back pain cronico, ossia un dolore che dura da più di 3 mesi, pur rappresentando solo il 5% di tutti i soggetti con low back pain, ne rappresenta il 75% dei costi totali di trattamento⁴⁹.

In aggiunta a ciò, nonostante è stimato che i pazienti con low back pain acuto recuperano velocemente dalla condizione dolorosa, solamente un terzo dei pazienti con low back pain cronico recuperano entro 12 mesi dall'inizio della sintomatologia⁵⁰.

Numerose sono le evidenze che il low back pain cronico sia caratterizzato da elementi di sensibilizzazione centrale^{51,52,53}.

Le linee guida attuali raccomandano la terapia manipolativa spinale come un intervento primario per il trattamento del low back pain, con l'idea che questa possa ridurre dolore e disabilità nelle sue forme croniche⁵⁴.

È noto come le manipolazioni spinali possano aumentare la soglia di dolore e la tolleranza allo stesso, evocare riflessi muscolari paraspinali, modificare l'eccitabilità dei motoneuroni e la sensibilità termica, oltre a ridurre la sommazione temporale in pazienti con low back pain⁵⁵.

La manipolazione spinale potrebbe influenzare l'iperalgesia tissutale periferica abbassandone la sensibilità attraverso la stimolazione dei fusi muscolari, la sensibilizzazione dei neuroni delle corna dorsali attraverso le catene inibitorie discendenti, e avere effetti, soprattutto sulla modificazione della soglia dolorifica localmente, a livello regionale e remota in pazienti con low back pain⁵⁴.

2. MATERIALI E METODI

Scopo di questa tesi è revisionare la letteratura disponibile al fine di verificare il quesito clinico proposto: gli effetti clinici e neurofisiologici prodotti dalle manipolazioni in popolazioni di soggetti affetti da dolore cronico.

Per compiere questa revisione si è adottato il protocollo di revisione PRISMA, applicando una ricerca basata sul modello PICO, considerando come popolazione i soggetti affetti da dolore cronico, come intervento manipolazioni sia spinali che periferiche, mentre si è preferito non inserire in ricerca termini di confronto o di outcome specifici, nel primo caso per non ridurre i risultati a una sola categoria di trattamento di confronto, nel secondo per non rendere troppo specifica la ricerca, e andare poi a valutare nei singoli studi gli effetti clinici e neurofisiologici prodotti dalle manipolazioni stesse nei diversi outcome proposti.

La ricerca è stata effettuata attraverso la consultazione delle banche dati elettroniche di Medline (PubMed), PEDro e Cochrane.

Le principali parole chiave utilizzate all'interno della ricerca sono state le seguenti: "chronic pain" per quanto riguarda la ricerca sulla popolazione, "orthopedic manipulation" e "spinal manipulation" per quanto riguarda la ricerca sugli interventi effettuati. Le stringhe di ricerca prodotte attraverso l'utilizzo delle parole chiave nei tre database sono mostrate in tabella 1.

La ricerca nei tre database, effettuata in data 05/03/2020, ha prodotto un totale di 722 risultati. Al totale sono stati aggiunti 3 articoli non provenienti dalla stringa di ricerca prodotta, ma ricavati da altre fonti bibliografiche.

A questo punto è iniziato il processo di selezione degli studi, effettuato da un solo ricercatore.

Sono stati innanzitutto esclusi gli articoli che si presentavano più di una volta (49), riducendo così i risultati a 676.

Il primo processo di scrematura è stato realizzato attraverso la lettura dei titoli e degli abstract, riducendo così gli articoli da considerare a 201.

Successivamente, attraverso una lettura più approfondita degli abstract, sono stati esclusi nuovamente altri 133 articoli, riducendo il numero totale a 68.

A questo punto è iniziata la selezione degli articoli finali basata sui criteri di inclusione ed esclusione considerati nella ricerca: sono stati inclusi studi RCT in lingua inglese riguardanti studi su esseri umani, contenenti un gruppo di controllo/confronto all'interno della ricerca, che

trattassero manipolazioni spinali in soggetti con dolore cronico e un'età compresa tra i 18 e i 65 anni.

Sono stati invece esclusi articoli che riguardassero manipolazioni in distretti periferici.

Questa categoria di manipolazioni, inizialmente considerata all'interno del disegno di studio, è stata nel corso della selezione esclusa a causa della scarsa metodologia di studio e della bassa coerenza con il quesito clinico proposto degli articoli ritrovati.

Sono state escluse analisi secondarie di RCT, studi osservazionali, studi pilota, studi di letteratura secondaria, conferenze, lettere, note, editoriali, capitoli di libri e articoli non reperibili, oltre ad articoli non in lingua inglese.

Non sono stati considerati articoli che trattassero manipolazioni in popolazioni soggette a cefalee, o che trattassero gruppi con dolore acuto e/o sub-acuto, studi senza un gruppo di controllo/confronto e articoli che presentassero gruppi troppo specifici e selezionati come oggetto di studio.

Sono stati inoltre esclusi studi riguardanti gli eventi avversi prodotti dalle manipolazioni.

Non sono stati posti limiti temporali riguardanti la data di pubblicazione degli articoli.

In questo modo si è arrivati a considerare un totale di 30 articoli, ridotti a 13 dopo un'ulteriore, attenta selezione basata sulla lettura full text dell'articoli.

BANCA DATI	STRINGA DI RICERCA	RISULTATI TOTALI
PubMed	((((((("Chronic Pain"[Mesh]) OR "Chronic Pain") OR "Chronic Pains") OR "Chronic Pain Syndrome") OR "Chronic Stress") OR "Widespread Chronic Pain") OR "Widespread Chronic Pains")) AND (((((((((((((((("Manipulation, Spinal"[Mesh]) OR "Manipulation, Orthopedic"[Mesh])) OR "Spinal Manipulation") OR "Spinal Manipulations") OR "Orthopedic Manipulation") OR "Orthopedic Manipulations") OR "Thrust") OR "Thrusts") OR "High Velocity Low Amplitude") OR "Manual Therapy") OR "Manual Therapies") OR "HVLA") OR "HVLAT") OR "Manipulative Therapy") OR "Manipulative Therapies")) OR "Lumbar Manipulation") OR "Lumbar Manipulations") OR "Cervical Manipulation") OR "Cervical Manipulations")	314 risultati
PEDro	Abstract & Title: manipul* therap* Therapy: stretching, mobilisation, manipulation, massage Problem: pain Body Part: / Subdiscipline: / Topic: chronic pain Method:/ Author/Association:/ Title Only:/ Source:/ Published Since:/ Ner records added since:/ Score of at least:/ When Searching: Match all search terms (AND)	209 risultati
Cochrane	(MeSH descriptor: [Chronic Pain] explode all trees OR "chronic pain" OR "chronic pains" OR "widespread chronic pain" OR "widespread chronic pains" OR "chronic pain condition" OR "chronic pain conditions" OR "chronic pai disorder" OR "chronic pain disorders" OR "chronic pain syndrome" OR "chronic pain sndromes") AND (MeSH descriptor: [Manipulation, Orthopedic] explode all trees OR MeSH descriptor: [Manipulation, Spinal] explode all trees OR "orthopedic manipulation" OR "orthopedic manipulations" OR "spinal manipulation" OR "spinal manipulations" OR "lumbar manipulation" OR "lumbar manipulations" OR "cervical manipulation" OR "cervical manipulations" OR "thrust" OR "thrusts" OR "HVLA" OR "HVLAT" OR "manipulative therapy" OR "manipulative therapies" OR "high velocity low amplitude" OR "manual therapy" OR "manual therapies"	199 risultati

Tabella 1 - Stringhe di ricerca prodotte attraverso l'uso delle parole chiave nei tre database considerati

3. RISULTATI

3.1 Selezione degli studi

La ricerca bibliografica, effettuata nelle banche dati di Medline (PubMed), PEDro e Cochrane, ha portato a una selezione definitiva di 13 articoli.

La selezione è stata così svolta: le stringhe considerate ed esposte nel capitolo di Materiali e Metodi hanno prodotto un totale di 722 articoli, dei quali 314 provenienti da PubMed, 209 da PEDro e 199 da Cochrane. Al totale sono stati aggiunti 3 articoli provenienti da altre fonti bibliografiche, per un totale di 725 articoli. Esclusi 49 articoli, presenti più volte all'interno delle ricerche nelle diverse banche dati, i risultati sono scesi a 676. Attraverso la lettura di titoli e abstract, sono stati esclusi nuovamente articoli, arrivando così a un totale di 68, ridotti definitivamente a 13 grazie ai criteri di inclusione ed esclusione considerati, anch'essi esposti nel capitolo Materiali e Metodi. Viene esposta in figura 1 la flow chart che ha portato alla selezione finale.

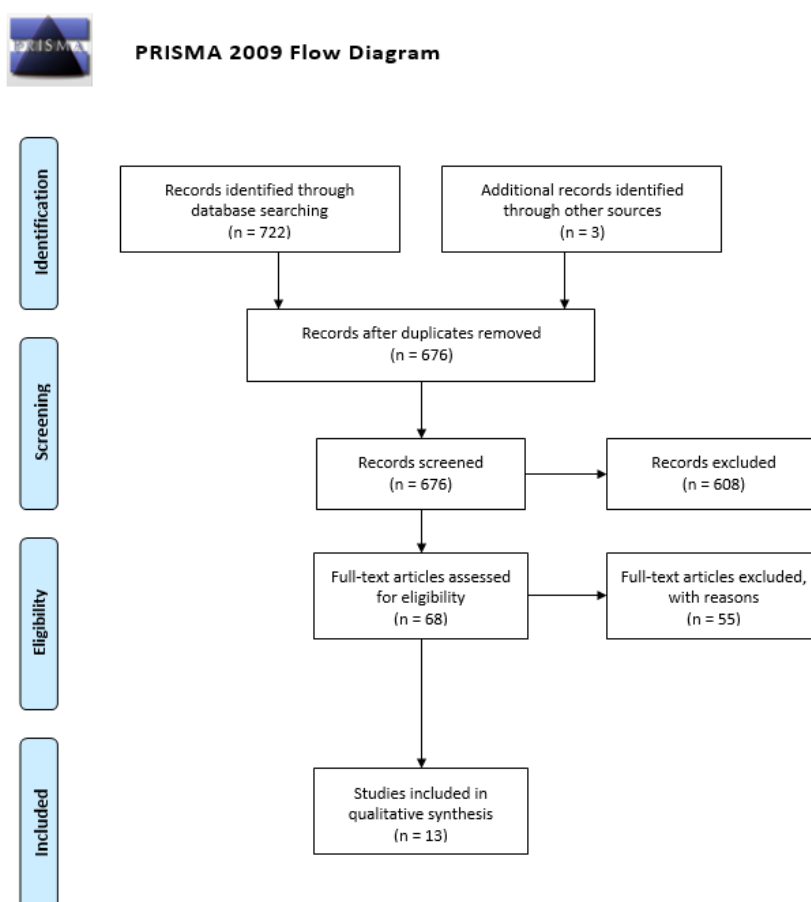


Figura 1 - PRISMA flow chart utilizzata per la selezione degli studi

3.2 Caratteristiche degli studi

All'interno dello studio sono stati inclusi 13 randomized controlled trial pubblicati tra il 2009 e il 2019, i quali hanno reclutato, sommati, un totale di 1022 pazienti tra i 18 e i 65 anni. Gli studi riguardano popolazioni di dolore cronico, 3 riguardanti chronic low back pain, 9 riguardanti chronic thoracic pain e uno solo riguardante chronic thoracic pain.

I pazienti nei gruppi di studio sono stati sottoposti a manipolazioni al collo, al torace e lombari e confrontati con gruppi di controllo che includono esercizio, manipolazioni sham, riposo senza trattamento o altri tipi di trattamenti di terapia manuale (mobilizzazioni articolari, mobilizzazioni oscillatorie in posteroanteriore, tecniche SNAG).

I principali outcome utilizzati sono stati il dolore (misurato con VAS/NRPS), la pressure pain threshold (PPT, misurata sia localmente che a distanza), il ROM articolare delle articolazioni in esame, la disabilità (valutata con scale ODI, QBPDQ, NDI), la stiffness muscolare e l'attività elettromiografica dei muscoli in oggetto di esame. Uno studio ha valutato il diametro pupillare pre e post manipolazione.

Questi outcome sono stati valutati sempre pre e post trattamento, e nella maggior parte degli studi (7) rivalutati a uno o più follow up, che andavano da 24 ore a 1 anno di distanza.

3.3 Valutazione degli studi

La qualità degli studi inseriti nella ricerca è stata analizzata tramite l'utilizzo dello strumento 'Rob 2.0: A revised tool to assess risk of bias in randomized trials', atta appunto a valutare la presenza del rischio di bias all'interno dei trial considerati. Di seguito vengono riportate le tabelle contenenti i risultati ottenuti, all'interno delle quali sono mostrati i vari domini che compongono la scala in relazione ai singoli studi. Una tabella riassuntiva finale (tabella 2) rende possibile il confronto diretto dei risultati.

Pagé I. e Descarreaux M. ⁵⁶ (2019)	
Dominio 1 Rischio di bias proveniente dal processo di randomizzazione	
1.1: La sequenza di allocazione è stata randomica?	✓
1.2: La sequenza di allocazione è stata nascosta finché i pazienti sono stati registrati e assegnati all'intervento?	✓
1.3: Differenze alla baseline tra i gruppi di intervento suggeriscono un problema con la randomizzazione del processo?	✗
Giudizio del rischio di bias: Qualche dubbio	
Dominio 2 Rischio di bias dovuto alle deviazioni dal trattamento proposto (<i>effetto dell'assegnamento all'intervento</i>)	
2.1: I partecipanti erano a conoscenza del trattamento assegnato durante il trial?	✗
2.2 Le persone che hanno erogato i trattamenti erano a conoscenza del trattamento a cui erano assegnati i partecipanti durante il trial?	✗
2.3 Ci sono state deviazioni dal trattamento proposto nate a causa del contesto del trial?	✓
2.4 Queste deviazioni possono aver influenzato l'outcome?	NA
2.5 Queste deviazioni dall'intervento proposto sono state bilanciate tra i gruppi?	NA
2.6 C'è stata un'analisi appropriata per stimare l'effetto dell'assegnamento all'intervento?	✓
2.7 C'è stato potenziale per un impatto sostanziale (sui risultati) del fallimento di analizzare i partecipanti nel gruppo in cui sono stati randomizzati?	NA
Giudizio del rischio di bias: Basso rischio	
Dominio 2 Rischio di bias dovuto alle deviazioni dal trattamento proposto (<i>effetto dell'adesione all'intervento</i>)	
2.1: I partecipanti erano a conoscenza del trattamento assegnato durante il trial?	✗
2.2 Le persone che hanno erogato i trattamenti erano a conoscenza del trattamento a cui erano assegnati i partecipanti durante il trial?	✗
2.3 Interventi importanti non previsti dal protocollo sono stati bilanciati nei gruppi di intervento?	NA
2.4 Ci sono stati fallimenti nel portare a termine il trattamento che potrebbero aver influenzato l'outcome?	NA
2.5 C'è stata non aderenza al trattamento assegnato che potrebbe aver influenzato gli outcome dei partecipanti?	✓
2.6 È stata usata un'analisi appropriata per stimare gli effetti dell'aderenza al trattamento?	NA
Giudizio del rischio di bias: Basso rischio	
Dominio 3 Rischio di bias dovuto alla mancanza di dati riguardanti l'outcome	
3.1: I dati per questo outcome sono disponibili per tutti, o quasi tutti, i partecipanti?	✗
3.2: Ci sono prove che il risultato non risulti influenzato dalla mancanza di dati di outcome?	NI
3.3 La mancanza nell'outcome potrebbe dipendere dal suo valore stesso?	✓
3.4 È probabile che la mancanza nell'outcome dipenda dal suo valore stesso?	NA
Giudizio del rischio di bias: Basso rischio	

Dominio 4 Rischio di bias nella misurazione dell'outcome	
4.1 Il metodo di misurazione dell'outcome è stato appropriato?	✓
4.2 La misurazione o l'accertamento dell'outcome potrebbero essere cambiati tra i gruppi di intervento?	✓
4.3 Chi ha valutato l'outcome era a conoscenza del trattamento ricevuto dai soggetti di studio?	✗
4.4 La valutazione dell'outcome potrebbe essere stata influenzata dalla conoscenza del trattamento ricevuto?	✗
4.5 È probabile che la valutazione dell'outcome sia stata influenzata dalla conoscenza del trattamento ricevuto?	✓
Giudizio del rischio di bias: Qualche dubbio	
Dominio 5 Rischio di bias nella selezione dei risultati riportati	
5.1: I dati che hanno prodotto questo risultato sono stati analizzati in accordo con un piano di analisi pre-specificato che è stato finalizzato prima che i risultati degli outcome fossero disponibili per le analisi?	✓
5.2 È probabile che il risultato numerico valutato sia stato selezionato, sulla base dei risultati, da numerose misurazioni eleggibili dell'outcome, all'interno del dominio dell'outcome?	✓
5.3 È probabile che il risultato numerico valutato sia stato selezionato, sulla base dei risultati, da numerose analisi dei dati eleggibili?	✓
Giudizio del rischio di bias: Basso rischio	
Giudizio del rischio di bias complessivo: Qualche dubbio	

Bond B.M. et al.⁵⁴ (2019)	
Dominio 1 Rischio di bias proveniente dal processo di randomizzazione	
1.1: La sequenza di allocazione è stata randomica?	✓
1.2: La sequenza di allocazione è stata nascosta finché i pazienti sono stati registrati e assegnati all'intervento?	✓
1.3: Differenze alla baseline tra i gruppi di intervento suggeriscono un problema con la randomizzazione del processo?	✓
Giudizio del rischio di bias: Basso rischio	
Dominio 2 Rischio di bias dovuto alle deviazioni dal trattamento proposto (<i>effetto dell'assegnamento all'intervento</i>)	
2.1: I partecipanti erano a conoscenza del trattamento assegnato durante il trial?	✓
2.2 Le persone che hanno erogato i trattamenti erano a conoscenza del trattamento a cui erano assegnati i partecipanti durante il trial?	✗
2.3 Ci sono state deviazioni dal trattamento proposto nate a causa del contesto del trial?	✓
2.4 Queste deviazioni possono aver influenzato l'outcome?	NA
2.5 Queste deviazioni dall'intervento proposto sono state bilanciate tra i gruppi?	NA
2.6 C'è stata un'analisi appropriata per stimare l'effetto dell'assegnamento all'intervento?	✓
2.7 C'è stato potenziale per un impatto sostanziale (sui risultati) del fallimento di analizzare i partecipanti nel gruppo in cui sono stati randomizzati?	NA

Giudizio del rischio di bias: Basso rischio	
Dominio 2 Rischio di bias dovuto alle deviazioni dal trattamento proposto (<i>effetto dell'adesione all'intervento</i>)	
2.1: I partecipanti erano a conoscenza del trattamento assegnato durante il trial?	✓
2.2 Le persone che hanno erogato i trattamenti erano a conoscenza del trattamento a cui erano assegnati i partecipanti durante il trial?	✗
2.3 Interventi importanti non previsti dal protocollo sono stati bilanciati nei gruppi di intervento?	NA
2.4 Ci sono stati fallimenti nel portare a termine il trattamento che potrebbero aver influenzato l'outcome?	NA
2.5 C'è stata non aderenza al trattamento assegnato che potrebbe aver influenzato gli outcome dei partecipanti?	NA
2.6 È stata usata un'analisi appropriata per stimare gli effetti dell'aderenza al trattamento?	NA
Giudizio del rischio di bias: Basso rischio	
Dominio 3 Rischio di bias dovuto alla mancanza di dati riguardanti l'outcome	
3.1: I dati per questo outcome sono disponibili per tutti, o quasi tutti, i partecipanti?	✓
3.2: Ci sono prove che il risultato non risulti influenzato dalla mancanza di dati di outcome?	NA
3.3 La mancanza nell'outcome potrebbe dipendere dal suo valore stesso?	NA
3.4 È probabile che la mancanza nell'outcome dipenda dal suo valore stesso?	NA
Giudizio del rischio di bias: Basso rischio	
Dominio 4 Rischio di bias nella misurazione dell'outcome	
4.1 Il metodo di misurazione dell'outcome è stato appropriato?	✓
4.2 La misurazione o l'accertamento dell'outcome potrebbero essere cambiati tra i gruppi di intervento?	✓
4.3 Chi ha valutato l'outcome era a conoscenza del trattamento ricevuto dai soggetti di studio?	✓
4.4 La valutazione dell'outcome potrebbe essere stata influenzata dalla conoscenza del trattamento ricevuto?	NA
4.5 È probabile che la valutazione dell'outcome sia stata influenzata dalla conoscenza del trattamento ricevuto?	NA
Giudizio del rischio di bias: Basso rischio	
Dominio 5 Rischio di bias nella selezione dei risultati riportati	
5.1: I dati che hanno prodotto questo risultato sono stati analizzati in accordo con un piano di analisi pre-specificato che è stato finalizzato prima che i risultati degli outcome fossero disponibili per le analisi?	✓
5.2 È probabile che il risultato numerico valutato sia stato selezionato, sulla base dei risultati, da numerose misurazioni eleggibili dell'outcome, all'interno del dominio dell'outcome?	✓
5.3 È probabile che il risultato numerico valutato sia stato selezionato, sulla base dei risultati, da numerose analisi dei dati eleggibili?	✓
Giudizio del rischio di bias: Basso rischio	
Giudizio del rischio di bias complessivo: Basso rischio	

Bautista-Aguirre F. et al. ⁵⁷ (2017)	
Dominio 1 Rischio di bias proveniente dal processo di randomizzazione	
1.1: La sequenza di allocazione è stata randomica?	✓
1.2: La sequenza di allocazione è stata nascosta finché i pazienti sono stati registrati e assegnati all'intervento?	✓
1.3: Differenze alla baseline tra i gruppi di intervento suggeriscono un problema con la randomizzazione del processo?	✓
Giudizio del rischio di bias: Basso rischio	
Dominio 2 Rischio di bias dovuto alle deviazioni dal trattamento proposto (<i>effetto dell'assegnamento all'intervento</i>)	
2.1: I partecipanti erano a conoscenza del trattamento assegnato durante il trial?	NI
2.2 Le persone che hanno erogato i trattamenti erano a conoscenza del trattamento a cui erano assegnati i partecipanti durante il trial?	✗
2.3 Ci sono state deviazioni dal trattamento proposto nate a causa del contesto del trial?	✓
2.4 Queste deviazioni possono aver influenzato l'outcome?	NI
2.5 Queste deviazioni dall'intervento proposto sono state bilanciate tra i gruppi?	NI
2.6 C'è stata un'analisi appropriata per stimare l'effetto dell'assegnamento all'intervento?	✓
2.7 C'è stato potenziale per un impatto sostanziale (sui risultati) del fallimento di analizzare i partecipanti nel gruppo in cui sono stati randomizzati?	NI
Giudizio del rischio di bias: Basso rischio	
Dominio 2 Rischio di bias dovuto alle deviazioni dal trattamento proposto (<i>effetto dell'adesione all'intervento</i>)	
2.1: I partecipanti erano a conoscenza del trattamento assegnato durante il trial?	✓
2.2 Le persone che hanno erogato i trattamenti erano a conoscenza del trattamento a cui erano assegnati i partecipanti durante il trial?	✗
2.3 Interventi importanti non previsti dal protocollo sono stati bilanciati nei gruppi di intervento?	NA
2.4 Ci sono stati fallimenti nel portare a termine il trattamento che potrebbero aver influenzato l'outcome?	NA
2.5 C'è stata non aderenza al trattamento assegnato che potrebbe aver influenzato gli outcome dei partecipanti?	NA
2.6 È stata usata un'analisi appropriata per stimare gli effetti dell'aderenza al trattamento?	NA
Giudizio del rischio di bias: Basso rischio	
Dominio 3 Rischio di bias dovuto alla mancanza di dati riguardanti l'outcome	
3.1: I dati per questo outcome sono disponibili per tutti, o quasi tutti, i partecipanti?	✓
3.2: Ci sono prove che il risultato non risulti influenzato dalla mancanza di dati di outcome?	NA
3.3 La mancanza nell'outcome potrebbe dipendere dal suo valore stesso?	NA
3.4 È probabile che la mancanza nell'outcome dipenda dal suo valore stesso?	NA
Giudizio del rischio di bias: Basso rischio	

Dominio 4 Rischio di bias nella misurazione dell'outcome	
4.1 Il metodo di misurazione dell'outcome è stato appropriato?	✓
4.2 La misurazione o l'accertamento dell'outcome potrebbero essere cambiati tra i gruppi di intervento?	✓
4.3 Chi ha valutato l'outcome era a conoscenza del trattamento ricevuto dai soggetti di studio?	✓
4.4 La valutazione dell'outcome potrebbe essere stata influenzata dalla conoscenza del trattamento ricevuto?	NA
4.5 È probabile che la valutazione dell'outcome sia stata influenzata dalla conoscenza del trattamento ricevuto?	NA
Giudizio del rischio di bias: Basso rischio	
Dominio 5 Rischio di bias nella selezione dei risultati riportati	
5.1: I dati che hanno prodotto questo risultato sono stati analizzati in accordo con un piano di analisi pre-specificato che è stato finalizzato prima che i risultati degli outcome fossero disponibili per le analisi?	✓
5.2 È probabile che il risultato numerico valutato sia stato selezionato, sulla base dei risultati, da numerose misurazioni eleggibili dell'outcome, all'interno del dominio dell'outcome?	✓
5.3 È probabile che il risultato numerico valutato sia stato selezionato, sulla base dei risultati, da numerose analisi dei dati eleggibili?	✓
Giudizio del rischio di bias: Basso rischio	
Giudizio del rischio di bias complessivo: Basso rischio	

Lopez-Lopez A. et al.⁵⁹ (2015)	
Dominio 1 Rischio di bias proveniente dal processo di randomizzazione	
1.1: La sequenza di allocazione è stata randomica?	✓
1.2: La sequenza di allocazione è stata nascosta finché i pazienti sono stati registrati e assegnati all'intervento?	✓
1.3: Differenze alla baseline tra i gruppi di intervento suggeriscono un problema con la randomizzazione del processo?	✓
Giudizio del rischio di bias: Basso rischio	
Dominio 2 Rischio di bias dovuto alle deviazioni dal trattamento proposto (<i>effetto dell'assegnamento all'intervento</i>)	
2.1: I partecipanti erano a conoscenza del trattamento assegnato durante il trial?	✓
2.2 Le persone che hanno erogato i trattamenti erano a conoscenza del trattamento a cui erano assegnati i partecipanti durante il trial?	✗
2.3 Ci sono state deviazioni dal trattamento proposto nate a causa del contesto del trial?	✓
2.4 Queste deviazioni possono aver influenzato l'outcome?	NA
2.5 Queste deviazioni dall'intervento proposto sono state bilanciate tra i gruppi?	NA
2.6 C'è stata un'analisi appropriata per stimare l'effetto dell'assegnamento all'intervento?	✓
2.7 C'è stato potenziale per un impatto sostanziale (sui risultati) del fallimento di analizzare i partecipanti nel gruppo in cui sono stati randomizzati?	NA

Giudizio del rischio di bias: Basso rischio	
Dominio 2 Rischio di bias dovuto alle deviazioni dal trattamento proposto (<i>effetto dell'adesione all'intervento</i>)	
2.1: I partecipanti erano a conoscenza del trattamento assegnato durante il trial?	✓
2.2 Le persone che hanno erogato i trattamenti erano a conoscenza del trattamento a cui erano assegnati i partecipanti durante il trial?	✗
2.3 Interventi importanti non previsti dal protocollo sono stati bilanciati nei gruppi di intervento?	NA
2.4 Ci sono stati fallimenti nel portare a termine il trattamento che potrebbero aver influenzato l'outcome?	NA
2.5 C'è stata non aderenza al trattamento assegnato che potrebbe aver influenzato gli outcome dei partecipanti?	NA
2.6 È stata usata un'analisi appropriata per stimare gli effetti dell'aderenza al trattamento?	NA
Giudizio del rischio di bias: Basso rischio	
Dominio 3 Rischio di bias dovuto alla mancanza di dati riguardanti l'outcome	
3.1: I dati per questo outcome sono disponibili per tutti, o quasi tutti, i partecipanti?	✓
3.2: Ci sono prove che il risultato non risulti influenzato dalla mancanza di dati di outcome?	NA
3.3 La mancanza nell'outcome potrebbe dipendere dal suo valore stesso?	NA
3.4 È probabile che la mancanza nell'outcome dipenda dal suo valore stesso?	NA
Giudizio del rischio di bias: Basso rischio	
Dominio 4 Rischio di bias nella misurazione dell'outcome	
4.1 Il metodo di misurazione dell'outcome è stato appropriato?	✓
4.2 La misurazione o l'accertamento dell'outcome potrebbero essere cambiati tra i gruppi di intervento?	✓
4.3 Chi ha valutato l'outcome era a conoscenza del trattamento ricevuto dai soggetti di studio?	✗
4.4 La valutazione dell'outcome potrebbe essere stata influenzata dalla conoscenza del trattamento ricevuto?	✗
4.5 È probabile che la valutazione dell'outcome sia stata influenzata dalla conoscenza del trattamento ricevuto?	✓
Giudizio del rischio di bias: Qualche dubbio	
Dominio 5 Rischio di bias nella selezione dei risultati riportati	
5.1: I dati che hanno prodotto questo risultato sono stati analizzati in accordo con un piano di analisi pre-specificato che è stato finalizzato prima che i risultati degli outcome fossero disponibili per le analisi?	✓
5.2 È probabile che il risultato numerico valutato sia stato selezionato, sulla base dei risultati, da numerose misurazioni eleggibili dell'outcome, all'interno del dominio dell'outcome?	✓
5.3 È probabile che il risultato numerico valutato sia stato selezionato, sulla base dei risultati, da numerose analisi dei dati eleggibili?	✓
Giudizio del rischio di bias: Basso rischio	
Giudizio del rischio di bias complessivo: Qualche dubbio	

Puntumetakul R. et al. ⁴⁵ (2015)	
Dominio 1 Rischio di bias proveniente dal processo di randomizzazione	
1.1: La sequenza di allocazione è stata randomica?	✓
1.2: La sequenza di allocazione è stata nascosta finché i pazienti sono stati registrati e assegnati all'intervento?	NI
1.3: Differenze alla baseline tra i gruppi di intervento suggeriscono un problema con la randomizzazione del processo?	✓
Giudizio del rischio di bias: Qualche dubbio	
Dominio 2 Rischio di bias dovuto alle deviazioni dal trattamento proposto (<i>effetto dell'assegnamento all'intervento</i>)	
2.1: I partecipanti erano a conoscenza del trattamento assegnato durante il trial?	✓
2.2 Le persone che hanno erogato i trattamenti erano a conoscenza del trattamento a cui erano assegnati i partecipanti durante il trial?	✗
2.3 Ci sono state deviazioni dal trattamento proposto nate a causa del contesto del trial?	✓
2.4 Queste deviazioni possono aver influenzato l'outcome?	NA
2.5 Queste deviazioni dall'intervento proposto sono state bilanciate tra i gruppi?	NA
2.6 C'è stata un'analisi appropriata per stimare l'effetto dell'assegnamento all'intervento?	✓
2.7 C'è stato potenziale per un impatto sostanziale (sui risultati) del fallimento di analizzare i partecipanti nel gruppo in cui sono stati randomizzati?	NA
Giudizio del rischio di bias: Basso rischio	
Dominio 2 Rischio di bias dovuto alle deviazioni dal trattamento proposto (<i>effetto dell'adesione all'intervento</i>)	
2.1: I partecipanti erano a conoscenza del trattamento assegnato durante il trial?	✓
2.2 Le persone che hanno erogato i trattamenti erano a conoscenza del trattamento a cui erano assegnati i partecipanti durante il trial?	✗
2.3 Interventi importanti non previsti dal protocollo sono stati bilanciati nei gruppi di intervento?	NA
2.4 Ci sono stati fallimenti nel portare a termine il trattamento che potrebbero aver influenzato l'outcome?	NA
2.5 C'è stata non aderenza al trattamento assegnato che potrebbe aver influenzato gli outcome dei partecipanti?	NA
2.6 È stata usata un'analisi appropriata per stimare gli effetti dell'aderenza al trattamento?	NA
Giudizio del rischio di bias: Basso rischio	
Dominio 3 Rischio di bias dovuto alla mancanza di dati riguardanti l'outcome	
3.1: I dati per questo outcome sono disponibili per tutti, o quasi tutti, i partecipanti?	✓
3.2: Ci sono prove che il risultato non risulti influenzato dalla mancanza di dati di outcome?	NA
3.3 La mancanza nell'outcome potrebbe dipendere dal suo valore stesso?	NA
3.4 È probabile che la mancanza nell'outcome dipenda dal suo valore stesso?	NA
Giudizio del rischio di bias: Basso rischio	

Dominio 4 Rischio di bias nella misurazione dell'outcome	
4.1 Il metodo di misurazione dell'outcome è stato appropriato?	✓
4.2 La misurazione o l'accertamento dell'outcome potrebbero essere cambiati tra i gruppi di intervento?	✓
4.3 Chi ha valutato l'outcome era a conoscenza del trattamento ricevuto dai soggetti di studio?	✓
4.4 La valutazione dell'outcome potrebbe essere stata influenzata dalla conoscenza del trattamento ricevuto?	NA
4.5 È probabile che la valutazione dell'outcome sia stata influenzata dalla conoscenza del trattamento ricevuto?	NA
Giudizio del rischio di bias: Basso rischio	
Dominio 5 Rischio di bias nella selezione dei risultati riportati	
5.1: I dati che hanno prodotto questo risultato sono stati analizzati in accordo con un piano di analisi pre-specificato che è stato finalizzato prima che i risultati degli outcome fossero disponibili per le analisi?	✓
5.2 È probabile che il risultato numerico valutato sia stato selezionato, sulla base dei risultati, da numerose misurazioni eleggibili dell'outcome, all'interno del dominio dell'outcome?	✓
5.3 È probabile che il risultato numerico valutato sia stato selezionato, sulla base dei risultati, da numerose analisi dei dati eleggibili?	✓
Giudizio del rischio di bias: Basso rischio	
Giudizio del rischio di bias complessivo: Qualche dubbio	

Izquierdo Pérez H. et al.⁵⁹ (2014)	
Dominio 1 Rischio di bias proveniente dal processo di randomizzazione	
1.1: La sequenza di allocazione è stata randomica?	✓
1.2: La sequenza di allocazione è stata nascosta finché i pazienti sono stati registrati e assegnati all'intervento?	✓
1.3: Differenze alla baseline tra i gruppi di intervento suggeriscono un problema con la randomizzazione del processo?	✓
Giudizio del rischio di bias: Basso rischio	
Dominio 2 Rischio di bias dovuto alle deviazioni dal trattamento proposto (<i>effetto dell'assegnamento all'intervento</i>)	
2.1: I partecipanti erano a conoscenza del trattamento assegnato durante il trial?	✓
2.2 Le persone che hanno erogato i trattamenti erano a conoscenza del trattamento a cui erano assegnati i partecipanti durante il trial?	✗
2.3 Ci sono state deviazioni dal trattamento proposto nate a causa del contesto del trial?	✓
2.4 Queste deviazioni possono aver influenzato l'outcome?	NA
2.5 Queste deviazioni dall'intervento proposto sono state bilanciate tra i gruppi?	NA
2.6 C'è stata un'analisi appropriata per stimare l'effetto dell'assegnamento all'intervento?	✓
2.7 C'è stato potenziale per un impatto sostanziale (sui risultati) del fallimento di analizzare i partecipanti nel gruppo in cui sono stati randomizzati?	NA

Giudizio del rischio di bias: Basso rischio	
Dominio 2 Rischio di bias dovuto alle deviazioni dal trattamento proposto (<i>effetto dell'adesione all'intervento</i>)	
2.1: I partecipanti erano a conoscenza del trattamento assegnato durante il trial?	✓
2.2 Le persone che hanno erogato i trattamenti erano a conoscenza del trattamento a cui erano assegnati i partecipanti durante il trial?	✗
2.3 Interventi importanti non previsti dal protocollo sono stati bilanciati nei gruppi di intervento?	NA
2.4 Ci sono stati fallimenti nel portare a termine il trattamento che potrebbero aver influenzato l'outcome?	NA
2.5 C'è stata non aderenza al trattamento assegnato che potrebbe aver influenzato gli outcome dei partecipanti?	✓
2.6 È stata usata un'analisi appropriata per stimare gli effetti dell'aderenza al trattamento?	NA
Giudizio del rischio di bias: Basso rischio	
Dominio 3 Rischio di bias dovuto alla mancanza di dati riguardanti l'outcome	
3.1: I dati per questo outcome sono disponibili per tutti, o quasi tutti, i partecipanti?	✗
3.2: Ci sono prove che il risultato non risulti influenzato dalla mancanza di dati di outcome?	✓
3.3 La mancanza nell'outcome potrebbe dipendere dal suo valore stesso?	NA
3.4 È probabile che la mancanza nell'outcome dipenda dal suo valore stesso?	NA
Giudizio del rischio di bias: Basso rischio	
Dominio 4 Rischio di bias nella misurazione dell'outcome	
4.1 Il metodo di misurazione dell'outcome è stato appropriato?	✓
4.2 La misurazione o l'accertamento dell'outcome potrebbero essere cambiati tra i gruppi di intervento?	✓
4.3 Chi ha valutato l'outcome era a conoscenza del trattamento ricevuto dai soggetti di studio?	✓
4.4 La valutazione dell'outcome potrebbe essere stata influenzata dalla conoscenza del trattamento ricevuto?	NA
4.5 È probabile che la valutazione dell'outcome sia stata influenzata dalla conoscenza del trattamento ricevuto?	NA
Giudizio del rischio di bias: Basso rischio	
Dominio 5 Rischio di bias nella selezione dei risultati riportati	
5.1: I dati che hanno prodotto questo risultato sono stati analizzati in accordo con un piano di analisi pre-specificato che è stato finalizzato prima che i risultati degli outcome fossero disponibili per le analisi?	✓
5.2 È probabile che il risultato numerico valutato sia stato selezionato, sulla base dei risultati, da numerose misurazioni eleggibili dell'outcome, all'interno del dominio dell'outcome?	✓
5.3 È probabile che il risultato numerico valutato sia stato selezionato, sulla base dei risultati, da numerose analisi dei dati eleggibili?	✓
Giudizio del rischio di bias: Basso rischio	
Giudizio del rischio di bias complessivo: Basso rischio	

Salom-Moreno J. Et al. ⁴⁴ (2014)	
Dominio 1 Rischio di bias proveniente dal processo di randomizzazione	
1.1: La sequenza di allocazione è stata randomica?	✓
1.2: La sequenza di allocazione è stata nascosta finché i pazienti sono stati registrati e assegnati all'intervento?	✓
1.3: Differenze alla baseline tra i gruppi di intervento suggeriscono un problema con la randomizzazione del processo?	✓
Giudizio del rischio di bias: Basso rischio	
Dominio 2 Rischio di bias dovuto alle deviazioni dal trattamento proposto (<i>effetto dell'assegnamento all'intervento</i>)	
2.1: I partecipanti erano a conoscenza del trattamento assegnato durante il trial?	NI
2.2 Le persone che hanno erogato i trattamenti erano a conoscenza del trattamento a cui erano assegnati i partecipanti durante il trial?	✗
2.3 Ci sono state deviazioni dal trattamento proposto nate a causa del contesto del trial?	✓
2.4 Queste deviazioni possono aver influenzato l'outcome?	NI
2.5 Queste deviazioni dall'intervento proposto sono state bilanciate tra i gruppi?	NI
2.6 C'è stata un'analisi appropriata per stimare l'effetto dell'assegnamento all'intervento?	✓
2.7 C'è stato potenziale per un impatto sostanziale (sui risultati) del fallimento di analizzare i partecipanti nel gruppo in cui sono stati randomizzati?	NA
Giudizio del rischio di bias: Basso rischio	
Dominio 2 Rischio di bias dovuto alle deviazioni dal trattamento proposto (<i>effetto dell'adesione all'intervento</i>)	
2.1: I partecipanti erano a conoscenza del trattamento assegnato durante il trial?	NI
2.2 Le persone che hanno erogato i trattamenti erano a conoscenza del trattamento a cui erano assegnati i partecipanti durante il trial?	✗
2.3 Interventi importanti non previsti dal protocollo sono stati bilanciati nei gruppi di intervento?	NA
2.4 Ci sono stati fallimenti nel portare a termine il trattamento che potrebbero aver influenzato l'outcome?	NA
2.5 C'è stata non aderenza al trattamento assegnato che potrebbe aver influenzato gli outcome dei partecipanti?	NA
2.6 È stata usata un'analisi appropriata per stimare gli effetti dell'aderenza al trattamento?	NA
Giudizio del rischio di bias: Basso rischio	
Dominio 3 Rischio di bias dovuto alla mancanza di dati riguardanti l'outcome	
3.1: I dati per questo outcome sono disponibili per tutti, o quasi tutti, i partecipanti?	✓
3.2: Ci sono prove che il risultato non risulti influenzato dalla mancanza di dati di outcome?	NA
3.3 La mancanza nell'outcome potrebbe dipendere dal suo valore stesso?	NA
3.4 È probabile che la mancanza nell'outcome dipenda dal suo valore stesso?	NA
Giudizio del rischio di bias: Basso rischio	

Dominio 4 Rischio di bias nella misurazione dell'outcome	
4.1 Il metodo di misurazione dell'outcome è stato appropriato?	✓
4.2 La misurazione o l'accertamento dell'outcome potrebbero essere cambiati tra i gruppi di intervento?	✓
4.3 Chi ha valutato l'outcome era a conoscenza del trattamento ricevuto dai soggetti di studio?	✓
4.4 La valutazione dell'outcome potrebbe essere stata influenzata dalla conoscenza del trattamento ricevuto?	NA
4.5 È probabile che la valutazione dell'outcome sia stata influenzata dalla conoscenza del trattamento ricevuto?	NA
Giudizio del rischio di bias: Basso rischio	
Dominio 5 Rischio di bias nella selezione dei risultati riportati	
5.1: I dati che hanno prodotto questo risultato sono stati analizzati in accordo con un piano di analisi pre-specificato che è stato finalizzato prima che i risultati degli outcome fossero disponibili per le analisi?	✓
5.2 È probabile che il risultato numerico valutato sia stato selezionato, sulla base dei risultati, da numerose misurazioni eleggibili dell'outcome, all'interno del dominio dell'outcome?	✓
5.3 È probabile che il risultato numerico valutato sia stato selezionato, sulla base dei risultati, da numerose analisi dei dati eleggibili?	✓
Giudizio del rischio di bias: Basso rischio	
Giudizio del rischio di bias complessivo: Basso rischio	

Saavedra-Hernandez M. et al.⁶⁰ (2013)	
Dominio 1 Rischio di bias proveniente dal processo di randomizzazione	
1.1: La sequenza di allocazione è stata randomica?	✓
1.2: La sequenza di allocazione è stata nascosta finché i pazienti sono stati registrati e assegnati all'intervento?	✓
1.3: Differenze alla baseline tra i gruppi di intervento suggeriscono un problema con la randomizzazione del processo?	✓
Giudizio del rischio di bias: Basso rischio	
Dominio 2 Rischio di bias dovuto alle deviazioni dal trattamento proposto (<i>effetto dell'assegnamento all'intervento</i>)	
2.1: I partecipanti erano a conoscenza del trattamento assegnato durante il trial?	NI
2.2 Le persone che hanno erogato i trattamenti erano a conoscenza del trattamento a cui erano assegnati i partecipanti durante il trial?	✗
2.3 Ci sono state deviazioni dal trattamento proposto nate a causa del contesto del trial?	✓
2.4 Queste deviazioni possono aver influenzato l'outcome?	NI
2.5 Queste deviazioni dall'intervento proposto sono state bilanciate tra i gruppi?	NI
2.6 C'è stata un'analisi appropriata per stimare l'effetto dell'assegnamento all'intervento?	✓
2.7 C'è stato potenziale per un impatto sostanziale (sui risultati) del fallimento di analizzare i partecipanti nel gruppo in cui sono stati randomizzati?	NI

Giudizio del rischio di bias: Basso rischio	
Dominio 2 Rischio di bias dovuto alle deviazioni dal trattamento proposto (<i>effetto dell'adesione all'intervento</i>)	
2.1: I partecipanti erano a conoscenza del trattamento assegnato durante il trial?	NI
2.2 Le persone che hanno erogato i trattamenti erano a conoscenza del trattamento a cui erano assegnati i partecipanti durante il trial?	✗
2.3 Interventi importanti non previsti dal protocollo sono stati bilanciati nei gruppi di intervento?	NA
2.4 Ci sono stati fallimenti nel portare a termine il trattamento che potrebbero aver influenzato l'outcome?	NA
2.5 C'è stata non aderenza al trattamento assegnato che potrebbe aver influenzato gli outcome dei partecipanti?	NA
2.6 È stata usata un'analisi appropriata per stimare gli effetti dell'aderenza al trattamento?	NA
Giudizio del rischio di bias: Basso rischio	
Dominio 3 Rischio di bias dovuto alla mancanza di dati riguardanti l'outcome	
3.1: I dati per questo outcome sono disponibili per tutti, o quasi tutti, i partecipanti?	✓
3.2: Ci sono prove che il risultato non risulti influenzato dalla mancanza di dati di outcome?	NA
3.3 La mancanza nell'outcome potrebbe dipendere dal suo valore stesso?	NA
3.4 È probabile che la mancanza nell'outcome dipenda dal suo valore stesso?	NA
Giudizio del rischio di bias: Basso rischio	
Dominio 4 Rischio di bias nella misurazione dell'outcome	
4.1 Il metodo di misurazione dell'outcome è stato appropriato?	✓
4.2 La misurazione o l'accertamento dell'outcome potrebbero essere cambiati tra i gruppi di intervento?	✓
4.3 Chi ha valutato l'outcome era a conoscenza del trattamento ricevuto dai soggetti di studio?	✓
4.4 La valutazione dell'outcome potrebbe essere stata influenzata dalla conoscenza del trattamento ricevuto?	NA
4.5 È probabile che la valutazione dell'outcome sia stata influenzata dalla conoscenza del trattamento ricevuto?	NA
Giudizio del rischio di bias: Basso rischio	
Dominio 5 Rischio di bias nella selezione dei risultati riportati	
5.1: I dati che hanno prodotto questo risultato sono stati analizzati in accordo con un piano di analisi pre-specificato che è stato finalizzato prima che i risultati degli outcome fossero disponibili per le analisi?	✓
5.2 È probabile che il risultato numerico valutato sia stato selezionato, sulla base dei risultati, da numerose misurazioni eleggibili dell'outcome, all'interno del dominio dell'outcome?	✓
5.3 È probabile che il risultato numerico valutato sia stato selezionato, sulla base dei risultati, da numerose analisi dei dati eleggibili?	✓
Giudizio del rischio di bias: Basso rischio	
Giudizio del rischio di bias complessivo: Basso rischio	

Evans R. et al. ⁶¹ (2012)	
Dominio 1 Rischio di bias proveniente dal processo di randomizzazione	
1.1: La sequenza di allocazione è stata randomica?	✓
1.2: La sequenza di allocazione è stata nascosta finché i pazienti sono stati registrati e assegnati all'intervento?	✓
1.3: Differenze alla baseline tra i gruppi di intervento suggeriscono un problema con la randomizzazione del processo?	✓
Giudizio del rischio di bias: Basso rischio	
Dominio 2 Rischio di bias dovuto alle deviazioni dal trattamento proposto (<i>effetto dell'assegnamento all'intervento</i>)	
2.1: I partecipanti erano a conoscenza del trattamento assegnato durante il trial?	✗
2.2 Le persone che hanno erogato i trattamenti erano a conoscenza del trattamento a cui erano assegnati i partecipanti durante il trial?	✗
2.3 Ci sono state deviazioni dal trattamento proposto nate a causa del contesto del trial?	✓
2.4 Queste deviazioni possono aver influenzato l'outcome?	NA
2.5 Queste deviazioni dall'intervento proposto sono state bilanciate tra i gruppi?	NA
2.6 C'è stata un'analisi appropriata per stimare l'effetto dell'assegnamento all'intervento?	✓
2.7 C'è stato potenziale per un impatto sostanziale (sui risultati) del fallimento di analizzare i partecipanti nel gruppo in cui sono stati randomizzati?	NA
Giudizio del rischio di bias: Basso rischio	
Dominio 2 Rischio di bias dovuto alle deviazioni dal trattamento proposto (<i>effetto dell'adesione all'intervento</i>)	
2.1: I partecipanti erano a conoscenza del trattamento assegnato durante il trial?	✗
2.2 Le persone che hanno erogato i trattamenti erano a conoscenza del trattamento a cui erano assegnati i partecipanti durante il trial?	✗
2.3 Interventi importanti non previsti dal protocollo sono stati bilanciati nei gruppi di intervento?	NA
2.4 Ci sono stati fallimenti nel portare a termine il trattamento che potrebbero aver influenzato l'outcome?	NA
2.5 C'è stata non aderenza al trattamento assegnato che potrebbe aver influenzato gli outcome dei partecipanti?	NA
2.6 È stata usata un'analisi appropriata per stimare gli effetti dell'aderenza al trattamento?	NA
Giudizio del rischio di bias: Basso rischio	
Dominio 3 Rischio di bias dovuto alla mancanza di dati riguardanti l'outcome	
3.1: I dati per questo outcome sono disponibili per tutti, o quasi tutti, i partecipanti?	✗
3.2: Ci sono prove che il risultato non risulti influenzato dalla mancanza di dati di outcome?	✓
3.3 La mancanza nell'outcome potrebbe dipendere dal suo valore stesso?	NA
3.4 È probabile che la mancanza nell'outcome dipenda dal suo valore stesso?	NA
Giudizio del rischio di bias: Basso rischio	

Dominio 4 Rischio di bias nella misurazione dell'outcome	
4.1 Il metodo di misurazione dell'outcome è stato appropriato?	✓
4.2 La misurazione o l'accertamento dell'outcome potrebbero essere cambiati tra i gruppi di intervento?	✓
4.3 Chi ha valutato l'outcome era a conoscenza del trattamento ricevuto dai soggetti di studio?	✗
4.4 La valutazione dell'outcome potrebbe essere stata influenzata dalla conoscenza del trattamento ricevuto?	✗
4.5 È probabile che la valutazione dell'outcome sia stata influenzata dalla conoscenza del trattamento ricevuto?	✓
Giudizio del rischio di bias: Qualche dubbio	
Dominio 5 Rischio di bias nella selezione dei risultati riportati	
5.1: I dati che hanno prodotto questo risultato sono stati analizzati in accordo con un piano di analisi pre-specificato che è stato finalizzato prima che i risultati degli outcome fossero disponibili per le analisi?	✓
5.2 È probabile che il risultato numerico valutato sia stato selezionato, sulla base dei risultati, da numerose misurazioni eleggibili dell'outcome, all'interno del dominio dell'outcome?	✓
5.3 È probabile che il risultato numerico valutato sia stato selezionato, sulla base dei risultati, da numerose analisi dei dati eleggibili?	✓
Giudizio del rischio di bias: Basso rischio	
Giudizio del rischio di bias complessivo: Qualche dubbio	

Martínez-Segura et al.⁶² (2012)	
Dominio 1 Rischio di bias proveniente dal processo di randomizzazione	
1.1: La sequenza di allocazione è stata randomica?	✓
1.2: La sequenza di allocazione è stata nascosta finché i pazienti sono stati registrati e assegnati all'intervento?	✓
1.3: Differenze alla baseline tra i gruppi di intervento suggeriscono un problema con la randomizzazione del processo?	✓
Giudizio del rischio di bias: Basso rischio	
Dominio 2 Rischio di bias dovuto alle deviazioni dal trattamento proposto (<i>effetto dell'assegnamento all'intervento</i>)	
2.1: I partecipanti erano a conoscenza del trattamento assegnato durante il trial?	NI
2.2 Le persone che hanno erogato i trattamenti erano a conoscenza del trattamento a cui erano assegnati i partecipanti durante il trial?	✗
2.3 Ci sono state deviazioni dal trattamento proposto nate a causa del contesto del trial?	✓
2.4 Queste deviazioni possono aver influenzato l'outcome?	NI
2.5 Queste deviazioni dall'intervento proposto sono state bilanciate tra i gruppi?	NI
2.6 C'è stata un'analisi appropriata per stimare l'effetto dell'assegnamento all'intervento?	✓
2.7 C'è stato potenziale per un impatto sostanziale (sui risultati) del fallimento di analizzare i partecipanti nel gruppo in cui sono stati randomizzati?	NI

Giudizio del rischio di bias: Basso rischio	
Dominio 2 Rischio di bias dovuto alle deviazioni dal trattamento proposto (<i>effetto dell'adesione all'intervento</i>)	
2.1: I partecipanti erano a conoscenza del trattamento assegnato durante il trial?	NI
2.2 Le persone che hanno erogato i trattamenti erano a conoscenza del trattamento a cui erano assegnati i partecipanti durante il trial?	✗
2.3 Interventi importanti non previsti dal protocollo sono stati bilanciati nei gruppi di intervento?	NA
2.4 Ci sono stati fallimenti nel portare a termine il trattamento che potrebbero aver influenzato l'outcome?	NA
2.5 C'è stata non aderenza al trattamento assegnato che potrebbe aver influenzato gli outcome dei partecipanti?	NA
2.6 È stata usata un'analisi appropriata per stimare gli effetti dell'aderenza al trattamento?	NA
Giudizio del rischio di bias: Basso rischio	
Dominio 3 Rischio di bias dovuto alla mancanza di dati riguardanti l'outcome	
3.1: I dati per questo outcome sono disponibili per tutti, o quasi tutti, i partecipanti?	✓
3.2: Ci sono prove che il risultato non risulti influenzato dalla mancanza di dati di outcome?	NA
3.3 La mancanza nell'outcome potrebbe dipendere dal suo valore stesso?	NA
3.4 È probabile che la mancanza nell'outcome dipenda dal suo valore stesso?	NA
Giudizio del rischio di bias: Basso rischio	
Dominio 4 Rischio di bias nella misurazione dell'outcome	
4.1 Il metodo di misurazione dell'outcome è stato appropriato?	✓
4.2 La misurazione o l'accertamento dell'outcome potrebbero essere cambiati tra i gruppi di intervento?	✓
4.3 Chi ha valutato l'outcome era a conoscenza del trattamento ricevuto dai soggetti di studio?	✓
4.4 La valutazione dell'outcome potrebbe essere stata influenzata dalla conoscenza del trattamento ricevuto?	NA
4.5 È probabile che la valutazione dell'outcome sia stata influenzata dalla conoscenza del trattamento ricevuto?	NA
Giudizio del rischio di bias: Basso rischio	
Dominio 5 Rischio di bias nella selezione dei risultati riportati	
5.1: I dati che hanno prodotto questo risultato sono stati analizzati in accordo con un piano di analisi pre-specificato che è stato finalizzato prima che i risultati degli outcome fossero disponibili per le analisi?	✓
5.2 È probabile che il risultato numerico valutato sia stato selezionato, sulla base dei risultati, da numerose misurazioni eleggibili dell'outcome, all'interno del dominio dell'outcome?	✓
5.3 È probabile che il risultato numerico valutato sia stato selezionato, sulla base dei risultati, da numerose analisi dei dati eleggibili?	✓
Giudizio del rischio di bias: Basso rischio	
Giudizio del rischio di bias complessivo: Basso rischio	

Sillevis R. e Cleland J. ⁶³ (2011)	
Dominio 1 Rischio di bias proveniente dal processo di randomizzazione	
1.1: La sequenza di allocazione è stata randomica?	✓
1.2: La sequenza di allocazione è stata nascosta finché i pazienti sono stati registrati e assegnati all'intervento?	✓
1.3: Differenze alla baseline tra i gruppi di intervento suggeriscono un problema con la randomizzazione del processo?	✓
Giudizio del rischio di bias: Basso rischio	
Dominio 2 Rischio di bias dovuto alle deviazioni dal trattamento proposto (<i>effetto dell'assegnamento all'intervento</i>)	
2.1: I partecipanti erano a conoscenza del trattamento assegnato durante il trial?	NI
2.2 Le persone che hanno erogato i trattamenti erano a conoscenza del trattamento a cui erano assegnati i partecipanti durante il trial?	NI
2.3 Ci sono state deviazioni dal trattamento proposto nate a causa del contesto del trial?	✓
2.4 Queste deviazioni possono aver influenzato l'outcome?	NA
2.5 Queste deviazioni dall'intervento proposto sono state bilanciate tra i gruppi?	NA
2.6 C'è stata un'analisi appropriata per stimare l'effetto dell'assegnamento all'intervento?	✓
2.7 C'è stato potenziale per un impatto sostanziale (sui risultati) del fallimento di analizzare i partecipanti nel gruppo in cui sono stati randomizzati?	NA
Giudizio del rischio di bias: Basso rischio	
Dominio 2 Rischio di bias dovuto alle deviazioni dal trattamento proposto (<i>effetto dell'adesione all'intervento</i>)	
2.1: I partecipanti erano a conoscenza del trattamento assegnato durante il trial?	NI
2.2 Le persone che hanno erogato i trattamenti erano a conoscenza del trattamento a cui erano assegnati i partecipanti durante il trial?	NI
2.3 Interventi importanti non previsti dal protocollo sono stati bilanciati nei gruppi di intervento?	NA
2.4 Ci sono stati fallimenti nel portare a termine il trattamento che potrebbero aver influenzato l'outcome?	NA
2.5 C'è stata non aderenza al trattamento assegnato che potrebbe aver influenzato gli outcome dei partecipanti?	NA
2.6 È stata usata un'analisi appropriata per stimare gli effetti dell'aderenza al trattamento?	NA
Giudizio del rischio di bias: Basso rischio	
Dominio 3 Rischio di bias dovuto alla mancanza di dati riguardanti l'outcome	
3.1: I dati per questo outcome sono disponibili per tutti, o quasi tutti, i partecipanti?	✓
3.2: Ci sono prove che il risultato non risulti influenzato dalla mancanza di dati di outcome?	NA
3.3 La mancanza nell'outcome potrebbe dipendere dal suo valore stesso?	NA
3.4 È probabile che la mancanza nell'outcome dipenda dal suo valore stesso?	NA
Giudizio del rischio di bias: Basso rischio	

Dominio 4 Rischio di bias nella misurazione dell'outcome	
4.1 Il metodo di misurazione dell'outcome è stato appropriato?	✓
4.2 La misurazione o l'accertamento dell'outcome potrebbero essere cambiati tra i gruppi di intervento?	✓
4.3 Chi ha valutato l'outcome era a conoscenza del trattamento ricevuto dai soggetti di studio?	NI
4.4 La valutazione dell'outcome potrebbe essere stata influenzata dalla conoscenza del trattamento ricevuto?	✓
4.5 È probabile che la valutazione dell'outcome sia stata influenzata dalla conoscenza del trattamento ricevuto?	NA
Giudizio del rischio di bias: Basso rischio	
Dominio 5 Rischio di bias nella selezione dei risultati riportati	
5.1: I dati che hanno prodotto questo risultato sono stati analizzati in accordo con un piano di analisi pre-specificato che è stato finalizzato prima che i risultati degli outcome fossero disponibili per le analisi?	✓
5.2 È probabile che il risultato numerico valutato sia stato selezionato, sulla base dei risultati, da numerose misurazioni eleggibili dell'outcome, all'interno del dominio dell'outcome?	✓
5.3 È probabile che il risultato numerico valutato sia stato selezionato, sulla base dei risultati, da numerose analisi dei dati eleggibili?	✓
Giudizio del rischio di bias: Basso rischio	
Giudizio del rischio di bias complessivo: Basso rischio	

Bicalho E. et al.⁶⁴ (2010)	
Dominio 1 Rischio di bias proveniente dal processo di randomizzazione	
1.1: La sequenza di allocazione è stata randomica?	NI
1.2: La sequenza di allocazione è stata nascosta finché i pazienti sono stati registrati e assegnati all'intervento?	NI
1.3: Differenze alla baseline tra i gruppi di intervento suggeriscono un problema con la randomizzazione del processo?	✓
Giudizio del rischio di bias: Qualche dubbio	
Dominio 2 Rischio di bias dovuto alle deviazioni dal trattamento proposto (<i>effetto dell'assegnamento all'intervento</i>)	
2.1: I partecipanti erano a conoscenza del trattamento assegnato durante il trial?	NI
2.2 Le persone che hanno erogato i trattamenti erano a conoscenza del trattamento a cui erano assegnati i partecipanti durante il trial?	NI
2.3 Ci sono state deviazioni dal trattamento proposto nate a causa del contesto del trial?	✓
2.4 Queste deviazioni possono aver influenzato l'outcome?	NA
2.5 Queste deviazioni dall'intervento proposto sono state bilanciate tra i gruppi?	NA
2.6 C'è stata un'analisi appropriata per stimare l'effetto dell'assegnamento all'intervento?	✓
2.7 C'è stato potenziale per un impatto sostanziale (sui risultati) del fallimento di analizzare i partecipanti nel gruppo in cui sono stati randomizzati?	NA

Giudizio del rischio di bias: Basso rischio	
Dominio 2 Rischio di bias dovuto alle deviazioni dal trattamento proposto (<i>effetto dell'adesione all'intervento</i>)	
2.1: I partecipanti erano a conoscenza del trattamento assegnato durante il trial?	NI
2.2 Le persone che hanno erogato i trattamenti erano a conoscenza del trattamento a cui erano assegnati i partecipanti durante il trial?	NI
2.3 Interventi importanti non previsti dal protocollo sono stati bilanciati nei gruppi di intervento?	NA
2.4 Ci sono stati fallimenti nel portare a termine il trattamento che potrebbero aver influenzato l'outcome?	NA
2.5 C'è stata non aderenza al trattamento assegnato che potrebbe aver influenzato gli outcome dei partecipanti?	NA
2.6 È stata usata un'analisi appropriata per stimare gli effetti dell'aderenza al trattamento?	NA
Giudizio del rischio di bias: Basso rischio	
Dominio 3 Rischio di bias dovuto alla mancanza di dati riguardanti l'outcome	
3.1: I dati per questo outcome sono disponibili per tutti, o quasi tutti, i partecipanti?	✓
3.2: Ci sono prove che il risultato non risulti influenzato dalla mancanza di dati di outcome?	NA
3.3 La mancanza nell'outcome potrebbe dipendere dal suo valore stesso?	NA
3.4 È probabile che la mancanza nell'outcome dipenda dal suo valore stesso?	NA
Giudizio del rischio di bias: Basso rischio	
Dominio 4 Rischio di bias nella misurazione dell'outcome	
4.1 Il metodo di misurazione dell'outcome è stato appropriato?	✓
4.2 La misurazione o l'accertamento dell'outcome potrebbero essere cambiati tra i gruppi di intervento?	✓
4.3 Chi ha valutato l'outcome era a conoscenza del trattamento ricevuto dai soggetti di studio?	NI
4.4 La valutazione dell'outcome potrebbe essere stata influenzata dalla conoscenza del trattamento ricevuto?	✗
4.5 È probabile che la valutazione dell'outcome sia stata influenzata dalla conoscenza del trattamento ricevuto?	✓
Giudizio del rischio di bias: Basso rischio	
Dominio 5 Rischio di bias nella selezione dei risultati riportati	
5.1: I dati che hanno prodotto questo risultato sono stati analizzati in accordo con un piano di analisi pre-specificato che è stato finalizzato prima che i risultati degli outcome fossero disponibili per le analisi?	✓
5.2 È probabile che il risultato numerico valutato sia stato selezionato, sulla base dei risultati, da numerose misurazioni eleggibili dell'outcome, all'interno del dominio dell'outcome?	✓
5.3 È probabile che il risultato numerico valutato sia stato selezionato, sulla base dei risultati, da numerose analisi dei dati eleggibili?	✓
Giudizio del rischio di bias: Basso rischio	
Giudizio del rischio di bias complessivo: Qualche dubbio	

Lallane K. et al. ⁶⁵ (2009)	
Dominio 1 Rischio di bias proveniente dal processo di randomizzazione	
1.1: La sequenza di allocazione è stata randomica?	NI
1.2: La sequenza di allocazione è stata nascosta finchè i pazienti sono stati registrati e assegnati all'intervento?	NI
1.3: Differenze alla baseline tra i gruppi di intervento suggeriscono un problema con la randomizzazione del processo?	✓
Giudizio del rischio di bias: Qualche dubbio	
Dominio 2 Rischio di bias dovuto alle deviazioni dal trattamento proposto (<i>effetto dell'assegnamento all'intervento</i>)	
2.1: I partecipanti erano a conoscenza del trattamento assegnato durante il trial?	NI
2.2 Le persone che hanno erogato i trattamenti erano a conoscenza del trattamento a cui erano assegnati i partecipanti durante il trial?	✗
2.3 Ci sono state deviazioni dal trattamento proposto nate a causa del contesto del trial?	✓
2.4 Queste deviazioni possono aver influenzato l'outcome?	NA
2.5 Queste deviazioni dall'intervento proposto sono state bilanciate tra i gruppi?	NA
2.6 C'è stata un'analisi appropriata per stimare l'effetto dell'assegnamento all'intervento?	✓
2.7 C'è stato potenziale per un impatto sostanziale (sui risultati) del fallimento di analizzare i partecipanti nel gruppo in cui sono stati randomizzati?	NA
Giudizio del rischio di bias: Basso rischio	
Dominio 2 Rischio di bias dovuto alle deviazioni dal trattamento proposto (<i>effetto dell'adesione all'intervento</i>)	
2.1: I partecipanti erano a conoscenza del trattamento assegnato durante il trial?	NI
2.2 Le persone che hanno erogato i trattamenti erano a conoscenza del trattamento a cui erano assegnati i partecipanti durante il trial?	✗
2.3 Interventi importanti non previsti dal protocollo sono stati bilanciati nei gruppi di intervento?	NA
2.4 Ci sono stati fallimenti nel portare a termine il trattamento che potrebbero aver influenzato l'outcome?	NA
2.5 C'è stata non aderenza al trattamento assegnato che potrebbe aver influenzato gli outcome dei partecipanti?	NA
2.6 È stata usata un'analisi appropriata per stimare gli effetti dell'aderenza al trattamento?	NA
Giudizio del rischio di bias: Basso rischio	
Dominio 3 Rischio di bias dovuto alla mancanza di dati riguardanti l'outcome	
3.1: I dati per questo outcome sono disponibili per tutti, o quasi tutti, i partecipanti?	✓
3.2: Ci sono prove che il risultato non risulti influenzato dalla mancanza di dati di outcome?	NA
3.3 La mancanza nell'outcome potrebbe dipendere dal suo valore stesso?	NA
3.4 È probabile che la mancanza nell'outcome dipenda dal suo valore stesso?	NA
Giudizio del rischio di bias: Basso rischio	

Dominio 4 Rischio di bias nella misurazione dell'outcome	
4.1 Il metodo di misurazione dell'outcome è stato appropriato?	✓
4.2 La misurazione o l'accertamento dell'outcome potrebbero essere cambiati tra i gruppi di intervento?	✓
4.3 Chi ha valutato l'outcome era a conoscenza del trattamento ricevuto dai soggetti di studio?	NI
4.4 La valutazione dell'outcome potrebbe essere stata influenzata dalla conoscenza del trattamento ricevuto?	✓
4.5 È probabile che la valutazione dell'outcome sia stata influenzata dalla conoscenza del trattamento ricevuto?	NA
Giudizio del rischio di bias: Basso rischio	
Dominio 5 Rischio di bias nella selezione dei risultati riportati	
5.1: I dati che hanno prodotto questo risultato sono stati analizzati in accordo con un piano di analisi pre-specificato che è stato finalizzato prima che i risultati degli outcome fossero disponibili per le analisi?	✓
5.2 È probabile che il risultato numerico valutato sia stato selezionato, sulla base dei risultati, da numerose misurazioni eleggibili dell'outcome, all'interno del dominio dell'outcome?	✓
5.3 È probabile che il risultato numerico valutato sia stato selezionato, sulla base dei risultati, da numerose analisi dei dati eleggibili?	✓
Giudizio del rischio di bias: Basso rischio	
Giudizio del rischio di bias complessivo: Qualche dubbio	
Legenda tabelle rischio di bias	
NI: non sono disponibili informazioni	
NA: l'item in considerazione non è applicabile	

	<u>Randomizzazione</u>	<u>Assegnamento all' intervento</u>	<u>Adesione all' intervento</u>	<u>Mancanza di dati</u>	<u>Misurazione degli outcome</u>	<u>Reporting dei risultati</u>	<u>Overall</u>
Pagé I. e Descarreaux M. ⁵⁶ (2019)	○	✓	✓	✓	○	✓	○
Bond B.M. et al. ⁵⁴ (2019)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Bautista-Aguirre et al. ⁵⁷ (2017)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Lopez-Lopez A. et al. ⁵⁸ (2015)	✓	✓	✓	✓	○	✓	○
Puntumetakul R. et al. ⁴⁵ (2015)	○	✓	✓	✓	✓	✓	○
Izquierdo Pèrez H. et al. ⁵⁹ (2014)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Salom-Moreno J. et al. ⁴⁴ (2014)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Saavedra-Hernandez M. et al. ⁶⁰ (2013)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Evans R. et al. ⁶¹ (2012)	✓	✓	✓	✓	○	✓	○
Martínez-Segura R. et al. ⁶² (2012)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

Sillevis R. e Cleland J. ⁶³ (2011)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Bicalho E. et al. ⁶⁴ (2010)	○	✓	✓	✓	✓	✓	○
Lallane K. et al. ⁶⁵ (2009)	○	✓	✓	✓	✓	✓	○

Tabella 2 - Risultati riassuntivi scala Rob 2.0

3.4 Livelli di evidenza

Attraverso l'utilizzo della scala 'Rob 2.0: A revised tool to assess risk of bias in randomized trials' sono stati riportati i rischi di bias presenti all'interno dei singoli articoli. I risultati, mostrati nel grafico sottostante (figura 2), dimostrano come 7/13 articoli (54%) abbiano un basso rischio di bias (low risk of bias, in verde), mentre 6/13 articoli (46%) risultano avere un moderato rischio di bias (some concerns, in giallo). Nessuno dei 13 articoli considerati (0%) è stato valutato come ad alto rischio di bias (high risk).

Valutazione del rischio di bias

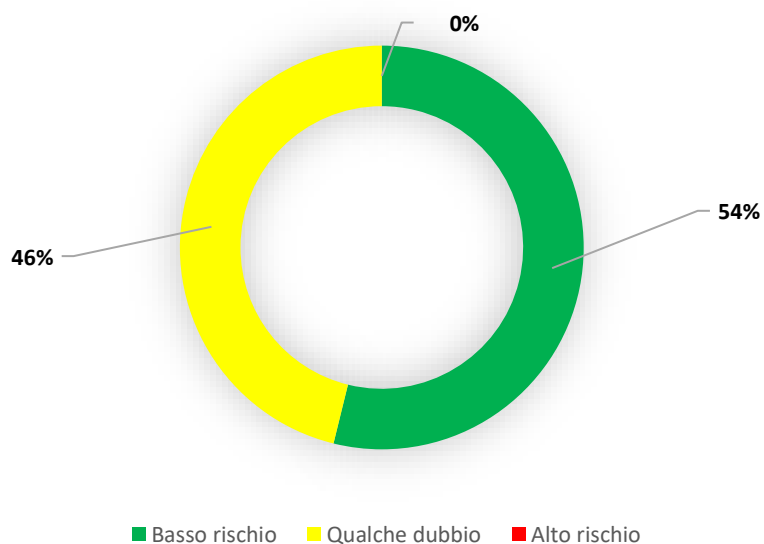


Figura 2 - Grafico valutazione del rischio di bias

3.5. Sintesi degli articoli inclusi

Pagé I. e Descarreaux M.⁵⁶ (2019)	
Tipo di studio	Randomized controlled experimental trial
Condizione clinica	Chronic thoracic pain T6-T8 ≥ 3 mesi
Partecipanti	81 pazienti (18-60 anni)
Intervento/controllo	SMT su T7 a 3 intensità diverse vs. 5 minuti di riposo 3 sedute distanti 2-4 giorni tra di loro
Follow-up	6-8 giorni dall'ultima seduta
Outcome	1- dolore (VAS), disabilità (QBPDQ) 2- stiffness muscolare spinale, dolorabilità muscolare
Risultati	1- miglioramenti in tutti i gruppi ma non differenze tra gruppi 2- non differenze significative tra i 4 gruppi

Bond B.M. et al.⁵⁴ (2019)	
Tipo di studio	Pilot randomized blinded clinical trial
Condizione clinica	Chronic non specific low back pain > 12 settimane
Partecipanti	29 pazienti (18-60 anni)
Intervento/controllo	SMT vs. sham SMT 3 volte a settimana per due settimane (6 sedute totali)
Follow-up	3 settimane dall'inizio del trattamento
Outcome	Pressure pain threshold lateralmente a L5, al terzo mediale del tibiale anteriore, all'epicondilo laterale del gomito, dolore (NPRS), disabilità (ODI)
Risultati	Aumento pressure pain threshold L5 e tibiale anteriore nel tempo, ma non differenze tra i due gruppi, no differenze di pressure pain threshold a livello dell'epicondilo, diminuzione di dolore e disabilità nel tempo, ma non differenze tra i due gruppi

Bautista-Aguirre F. et al.⁵⁷ (2017)	
Tipo di studio	Randomized controlled trial
Condizione clinica	Chronic neck pain ≥ 12 settimane
Partecipanti	88 pazienti (20-65 anni)
Intervento/controllo	Thrust cervicale su C7 vs. thrust toracico su T3 vs. contatto manuale sham senza intervento
Follow-up	/
Outcome	Pressure pain threshold sui nervi mediano, ulnare, radiale, forza di presa pain free
Risultati	Non differenze significative tra i gruppi in tutte le categorie

Lopez-Lopez A. et al.⁵⁸ (2015)	
Tipo di studio	Double blind controlled trial
Condizione clinica	Chronic neck pain ≥ 3 mesi
Partecipanti	48 pazienti (18-65 anni)
Intervento/controllo	Thrust cervicale vs. mobilizzazione oscillatoria posteroanteriore di grado 3 vs. Mulligan SNAG Eseguite sulla vertebra valutata come la più ipomobile e dolorosa
Follow-up	/
Outcome	1- dolore (VAS) a riposo e nei movimenti del collo 2- ROM cervicale, pressure pain threshold sul processo spinoso di C2, questionari su ansia, depressione, chinesifobia e catastrofizzazione
Risultati	Effetti simili tra le tecniche Il gruppo thrust ha mostrato maggior riduzione del dolore e aumento del ROM Migliori risultati con thrust e SNAG in bassi livelli d'ansia Migliori risultati di mobilizzazione in medi livelli d'ansia

Puntumetakul R. et al.⁴⁵ (2015)	
Tipo di studio	Randomized controlled trial
Condizione clinica	Chronic mechanical neck pain ≥ 3 mesi
Partecipanti	48 pazienti (18-59 anni)
Intervento/controllo	SMT su T6-T7 vs. SMT multipla sui segmenti valutati come i più ipomobili vs. riposo da proni per 2 minuti con appoggio delle mani ma senza trattamento
Follow-up	24 ore, 1 settimana
Outcome	1- disabilità (NDI) 2- dolore (VAS), ROM cervicale attivo
Risultati	Disabilità, dolore e ROM migliorati ai follow up rispetto al gruppo di controllo, ma non tra di loro

Izquierdo Pérez H. et al.⁵⁹ (2014)	
Tipo di studio	Parallel-group double blind randomized clinical trial
Condizione clinica	Chronic neck pain > 12 settimane
Partecipanti	69 pazienti (20-65 anni)
Intervento/controllo	Thrust cervicale vs. mobilizzazione posteroanteriore oscillatoria vs. SNAG Eseguite sulla vertebra considerata come la più ipomobile
Follow-up	1, 2, 3 mesi
Outcome	1- dolore (VAS) 2- disabilità (NDI), ROM cervicale attivo, miglioramento nel tempo (GROC)
Risultati	Dolore, disabilità e ROM cervicale migliorati nel tempo ma non differenze tra gruppi GROC non mostra differenze tra i gruppi

Salom-Moreno J. et al.⁴⁴ (2014)	
Tipo di studio	Randomized single-blind clinical trial
Condizione clinica	Bilateral chronic mechanical idiopathic neck pain ≥ 6 mesi
Partecipanti	52 pazienti (18-60 anni)
Intervento/controllo	Thrust toracico su T3-T6 vs. 20 secondi di mobilizzazione su t3-T6 posteroanteriore di grado 3 o 4
Follow-up	1 settimana
Outcome	1- pressure pain threshold su C5-C6, sul secondo metacarpale e sul tibiale anteriore 2- dolore (NPRS)
Risultati	Aumento pressure pain threshold in entrambi i gruppi senza differenze Maggior diminuzione del dolore nei pazienti del gruppo thrust

Saavedra-Hernandez M. et al.⁶⁰ (2013)	
Tipo di studio	Randomized single-blind clinical trial
Condizione clinica	Bilateral chronic mechanical neck pain
Partecipanti	82 pazienti (18-55 anni)
Intervento/controllo	Manipolazione cervicale vs. manipolazione multipla (cervicale, cervico-toracica, toracica superiore)
Follow-up	1 settimana
Outcome	Dolore (NPRS), disabilità (NDI), ROM cervicale attivo
Risultati	Disabilità migliorata nel gruppo 2 rispetto al gruppo 1 Diminuzione simile di dolore e rom nei due gruppi

Evans R. et al.⁶¹ (2012)	
Tipo di studio	Mixed methods randomized trial
Condizione clinica	Mechanical chronic nonspecific neck pain ≥ 12 settimane
Partecipanti	270 pazienti (18-65 anni)
Intervento/controllo	Esercizio terapeutico (ET) + SMT vs. ET vs. esercizi a casa + educazione per 12 settimane
Follow-up	4, 12, 26, 52 settimane
Outcome	1- dolore (NPRS) 2- disabilità (NDI), stato di salute (SF-36), percezione globale, utilizzo di medicine, soddisfazione
Risultati	A 12 settimane i gruppi ET+SMT e ET risultati migliori di esercizi a casa + educazione A 52 settimane non differenze significative tra i gruppi, tranne per soddisfazione, migliore nei primi due gruppi

Martínez-Segura R. et al.⁶² (2012)	
Tipo di studio	Randomized single blinded clinical trial
Condizione clinica	Bilateral chronic mechanical neck pain
Partecipanti	90 pazienti (18-65 anni)
Intervento/controllo	Manipolazione cervicale su segmento ipomobile destra vs. sinistra vs. manipolazione toracica T1-T4
Follow-up	/
Outcome	1- pressure pain threshold C5-C6, epicondilo laterale, tibiale anteriore 2- dolore (NPRS), ROM cervicale
Risultati	Miglioramento in tutti i gruppi ma non differenze tra i gruppi

Sillevis R. e Cleland J.⁶³ (2011)	
Tipo di studio	Randomized clinical trial
Condizione clinica	Chronic cervical pain $\geq$ 3 mesi
Partecipanti	101 pazienti (18-65 anni)
Intervento/controllo	Manipolazione toracica T3-T4 vs. mobilizzazione T3-T4
Follow-up	/
Outcome	1- diametro pupillare 2- dolore (VAS) 3- effetti del 'pop sound' sugli outcome
Risultati	Non differenze significative tra i gruppi La presenza di 'pop sound' non ha modificato gli outcome

Bicalho et al.⁶⁴ (2010)	
Tipo di studio	Randomized clinical trial
Condizione clinica	Chronic back pain $\geq$ 3 mesi
Partecipanti	40 pazienti (18-55 anni)
Intervento/controllo	SMT L4-L5 vs. mantenimento della posizione premanipolativa
Follow-up	/
Outcome	Disabilità (ODI)rilevazione EMG L5-S1, dolore (VAS), distanza dita-terra
Risultati	Differenza significativa in termini di dolore, valori di rilassamento e della fase di estensione tra i due gruppi Flexion relaxation ratio e Extension relaxation ratio migliorati nel gruppo di manipolazioni Modifica dell'attività EMG durante i movimenti di flessoestensione nel gruppo di manipolazioni

Lallane K. et al. ⁶⁵ (2009)	
Tipo di studio	Randomized clinical trial
Condizione clinica	Chronic low back pain > 6 mesi
Partecipanti	27 pazienti (18-60 anni)
Intervento/controllo	SMT L3-L4 vs. mantenimento della posizione premanipolativa
Follow-up	/
Outcome	Attività EMG a livello L2 e L5, angolo di flessione corrispondente all'inizio e alla fine dell'attività elettromiografica, extension relaxation ratio e flexion relaxation ratio
Risultati	Riduzione dell'attività EMG a livello L2 maggiore nel gruppo SMT Miglioramento flexion relaxation ratio maggiore nel gruppo SMT

3.6. Sintesi dei risultati

All'interno della ricerca sono stati inclusi 13 articoli finali, riguardanti l'utilizzo di manipolazioni in varie forme e in diverse tipologie di dolore cronico.

La categoria più rappresentata è il chronic neck pain, considerato in 9 articoli, seguito dal chronic low back pain, citato in 3 articoli. Infine, un solo articolo cita il trattamento manipolativo in soggetti affetti da chronic thoracic pain.

Gli studi selezionati valutano tutti l'effetto delle manipolazioni in relazione a un gruppo di controllo.

Al fine di rendere più semplice l'analisi dei risultati ottenuti, si è deciso di dividere gli articoli in base al gruppo di controllo con il quale la manipolazione è stata confrontata all'interno di ogni singolo RCT.

Gli articoli sono quindi stati così suddivisi:

- articoli che confrontano manipolazioni ad altri tipi di manipolazioni: 2 articoli
- articoli che confrontano manipolazioni ad esercizio terapeutico: 1 articolo
- articoli che confrontano manipolazioni ad altri trattamenti manuali: 4 articoli
- articoli che confrontano manipolazioni a manipolazioni sham: 1 articolo
- articoli che confrontano manipolazioni a gruppi di riposo senza intervento: 2 articoli
- 1 articolo che confronta manipolazioni a diverse intensità (3 gruppi) a un gruppo di 'riposo'
- 2 articoli che confrontano manipolazioni in diversi distretti a un gruppo di manipolazione 'sham'

3.7. Analisi dei risultati

a. Articoli che confrontano manipolazioni ad altri tipi di manipolazioni

Tra gli studi selezionati, 2 (15%) hanno valutato le differenze tra vari tipi di manipolazioni.

Entrambi gli studi hanno valutato una popolazione di 'chronic mechanical neck pain' bilaterale, includendo un numero simile di soggetti all'interno dello studio (82 e 90).

Nello studio di *Saavedra-Hernandez M. et al.*⁶⁰ 82 pazienti si sono sottoposti a un trattamento manipolativo consistente in una singola manipolazione cervicale (gruppo 'cervical manipulative', n=41) a livello della vertebra considerata come la più sintomatica, oppure a un gruppo a cui venivano applicate più manipolazioni (gruppo 'full manipulative', n=41). All'interno di questo gruppo il trattamento consisteva nell'erogazione di una manipolazione cervicale, una cervico-toracica e una toracica, sempre a livello delle vertebre considerate come le più sintomatiche.

In questo studio sono state considerate come misure di outcome il dolore e la disabilità, misurate rispettivamente con scala NPRS e NDI, oltre al ROM cervicale attivo, valutati alla baseline e a una settimana di follow up.

*Martínez-Segura R. et al.*⁶² hanno invece analizzato gli effetti di una singola manipolazione cervicale in rotazione eseguita sul lato destro (gruppo 'cervical thrust manipulation on the right', n=29), o sul lato sinistro (gruppo 'cervical manipulation on the left, n=28'), oppure a un gruppo di manipolazione toracica ('upper thoracic manipulation', n=33) avente come target la zona toracica alta T1-T4. 90 pazienti sono stati inclusi all'interno di questo studio. Gli outcome considerati all'interno di questo studio sono stati la 'pressure pain threshold' (PPT) a livello C5-C6, dell'epicondilo laterale e del tibiale anteriore. Outcome secondari considerati sono stati il dolore, valutato con scala NPRS, e il ROM cervicale.

b. Articoli che confrontano manipolazioni ad esercizio terapeutico

Uno solo degli studi considerati, *Evans R. et al.*⁶¹ (8%) ha confrontato il trattamento manipolativo rispetto a un programma di esercizio terapeutico, entrambi della durata di 12 settimane, eseguendo lo studio su una popolazione di 270 pazienti affetti da 'mechanical chronic non specific neck pain'.

La popolazione studiata è stata divisa in tre gruppi: il primo (gruppo 'exercise therapy', n=89) ha eseguito esercizi di rinforzo della muscolatura del collo e del quadrante superiore con un'enfasi particolare sull'utilizzo di un alto numero di ripetizioni e la crescita progressiva dei carichi di lavoro. Il secondo gruppo (gruppo 'exercise therapy combined with spinal manipulation', n=91) ha eseguito 20 minuti di esercizio simile a quello del gruppo precedente preceduto da una sessione manipolativa indirizzata alle zone cervicale e toracica e 5 minuti di massaggio tissutale. In ultimo, il terzo gruppo (gruppo 'home exercise and advice', n=90) ha svolto due sessioni di esercizi di un'ora l'una, composte da esercizi di automobilizzazione del collo e del complesso scapolare, con istruzioni dettagliate su come svolgere gli esercizi in autonomia. Ai pazienti è stato suggerito di eseguire 5-10 ripetizioni di ogni esercizio 6-8 volte al giorno. Le sessioni sono state affiancate da informazioni riguardo l'anatomia di base della colonna cervicale, consigli posturali e dimostrazioni pratiche riguardanti le attività della vita quotidiana.

L'outcome principale valutato in questo studio è stato il dolore (tramite scala NPRS), outcome secondari sono stati disabilità (valutata con scala NDI), lo stato di salute generale (SF-36). Questi sono stati valutati a 4 e 12 settimane durante l'intervento, con follow up a 26 e 52 settimane.

c. Articoli che confrontano manipolazioni ad altri trattamenti manuali

Il 31% degli articoli considerati (4/13) hanno valutato le differenze tra un trattamento manipolativo e altri tipi di trattamenti manuali. Tutti e 4 hanno considerato come popolazione soggetti affetti da 'chronic neck pain'.

Il primo di questi, *Lopez-Lopez A. et al.*⁵⁸, ha valutato in 48 pazienti l'efficacia di un trattamento manipolativo cervicale (gruppo 'high-velocity and low-amplitude technique group', n=15), confrontandolo ad un secondo gruppo (gruppo 'mobilization unilateral posteroanterior group', n=16) al quale è stata erogata una mobilizzazione passiva oscillatoria di grado 3, e a un terzo gruppo (gruppo 'SNAG technique group', n=17) nel quale i pazienti hanno ricevuto una tecnica SNAG secondo i principi descritti da Mulligan. Tutti e tre i trattamenti sono stati applicati sulla vertebra identificata come la più ipomobile del tratto cervicale.

I trattamenti effettuati sono stati valutati pre e post-intervento attraverso una scala del dolore (VAS) a riposo e durante i movimenti del collo.

Outcome secondari sono stati il ROM cervicale, la pressure pain threshold a livello del processo spinoso di C2, oltre a questionari autoriportati su ansia, depressione, chinesifobia e catastrofizzazione.

Anche nell'articolo di *Izquierdo Pérez H.*⁵⁹ i pazienti selezionati (tot. =58) sono stati divisi in tre gruppi (HVLA group, n=19, MOB group, n=21 e SNAG group, n=21) per confrontare tre diversi approcci terapeutici di terapia manuale. Outcome dello studio sono stati il dolore (outcome primario, valutato tramite scala NPRS), la disabilità (NDI), il ROM cervicale attivo e il miglioramento nel tempo (GROC), valutati pre e post-intervento e a 1, 2 e 3 mesi di follow up. I soggetti inclusi all'interno dello studio hanno svolto un totale di 4 trattamenti nel corso di 2 settimane. Il primo gruppo ha ricevuto una manipolazione a livello della vertebra cervicale ipomobile, il secondo gruppo una mobilizzazione posteroanteriore unilaterale e oscillatoria alla frequenza di 2 Hz per 2 minuti, ripetendo 3 volte per seduta la procedura. Il terzo gruppo ha ricevuto una tecnica SNAG consistente in 3 serie da 10 ripetizioni.

*Salom-Moreno J. Et al.*⁴⁴ considera invece l'utilizzo di thrust toracici nei casi di chronic neck pain. 52 pazienti sono stati assegnati a un gruppo di manipolazione toracica (gruppo 'middle thoracic spine thrust manipulation', n=27) effettuata a livello T3-T6, oppure a un gruppo di mobilizzazione toracica in posteroanteriore di grado 3 e 4 (gruppo 'middle thoracic spine non thrust mobilization') effettuata sempre a livello T3-T6 per un totale di 2 minuti di trattamento.

La misura di outcome primaria considerata è stata la pressure pain threshold valutata a livello di C5-C6, del secondo metacarpale e del muscolo tibiale anteriore, come outcome secondario è stato scelto il dolore (valutato con scala NPRS). La valutazione è avvenuta pre e post-trattamento, oltre che al follow up di una settimana.

L'ultimo articolo di questa categoria, pubblicato da *Sillevis R. e Cleland J.*⁶³, ha come oggetto di studio 101 pazienti, divisi in due gruppi (gruppi 'cervical manipulation group', n=50, e 'cervical mobilization group', n=51). Il segmento target per i due interventi di manipolazione e mobilizzazione toracica è stato T3-T4, considerato per la stretta relazione tra la zona toracica alta e il sistema nervoso autonomo. Outcome dello studio sono stati il diametro pupillare dei soggetti, valutato come cambiamento del sistema autonomo ed effetto neurofisiologico prodotto dalle tecniche manuali adottate, misurato tramite occhiali a infrarossi indossati dai pazienti durante il trattamento e il dolore (VAS).

All'interno dello studio è poi stata fatta un'analisi secondaria, andando a valutare le differenze negli outcome tra i pazienti la cui manipolazione ha prodotto 'pop sound' rispetto a quelli che non lo hanno prodotto.

d. Articoli che confrontano manipolazioni a manipolazioni sham

*Bond B.M. et al.*⁵⁴ (8% degli articoli considerati) valuta gli effetti prodotti da manipolazioni in relazione a tecniche sham in 29 pazienti affetti da 'chronic non specific low back pain' applicando un trattamento di 6 sedute, 3 volte a settimana per 2 settimane di durata complessiva, aggiungendo un follow up a 3 settimane dall'inizio del trattamento. I 14 pazienti allocati al primo gruppo, quello di manipolazione, hanno ricevuto manipolazioni in zona lombopelvica in rotazione, mentre i 15 pazienti del gruppo sham sono stati fatti sdraiare in posizione supina, e hanno ricevuto una manipolazione ad alta velocità con una forza in direzione del tavolo, senza che però questa fosse accompagnata da inclinazione laterale e rotazione. Durante la prima visita, i soggetti sono stati valutati pre e post-trattamento considerando la pain pressure threshold lateralmente al processo spinoso di L5, al terzo medio del muscolo tibiale anteriore e a livello dell'epicondilo laterale. Inoltre, dolore e disabilità sono stati valutati con scale NPRS e ODI.

e. Articoli che confrontano manipolazioni a gruppi di riposo senza intervento

Due articoli (15%) vanno a considerare queste categorie di trattamento e confronti, entrambi all'interno di una popolazione di 'chronic low back pain'.

Il primo articolo, di *Bicalho et al.*⁶⁴ valuta gli effetti su disabilità (misurata con ODI), le differenze di rilevazione elettromiografica a livello L5-S1 durante un task di flessione del tronco, il dolore (scala VAS) e la distanza dita-terra pre e post-intervento.

40 pazienti sono stati divisi in due gruppi da 20 partecipanti l'uno, il primo dei quali ha ricevuto una manipolazione a livello L4-L5 in rotazione, mentre il secondo (gruppo di controllo) è stato posto in posizione pre-manipolativa senza però ricevere alcun intervento.

Il secondo articolo, pubblicato da *Lallane K. et al.*⁶⁵, ha reclutato 27 pazienti, i quali sono stati divisi in due gruppi: il primo (gruppo 'experimental group', n=13) ha ricevuto una manipolazione lombare applicata alla zona mediolombare in rotazione.

Il secondo gruppo (gruppo 'control group', n=14) ha visto i propri pazienti posizionati nella medesima posizione premanipolativa senza che però gli venisse applicata alcuna forza manipolativa. L'outcome primario di questo trial è stata l'attività elettromiografica valutata pre e post-intervento a livello L2-L5, all'interno della quale sono stati valutati gli angoli di flessione corrispondenti all'inizio e alla fine dell'attività elettromiografica riscontrata, e l'extension-relaxation ratio.

f. Manipolazioni a diverse intensità a confronto con un gruppo di 'riposo'

In questo articolo (8%) *Pagé I. e Descarreaux M.*⁵⁶ si sono proposti di valutare, in 81 pazienti affetti da 'chronic thoracic pain', le differenze in termini di outcome risultanti da 4 gruppi diversi di trattamento: i primi 3 gruppi hanno ricevuto una singola manipolazione a diverse intensità prodotta attraverso un motore a livello dei processi trasversi di T7. Il primo gruppo ('dose 1 group', n=20) ha ricevuto una manipolazione con una 'peak force' di 135 N, applicata a una velocità di 125 ms. Il secondo gruppo ('dose 2 group', n=22) ha ricevuto una manipolazione con una 'peak force' di 250 N, applicata a una velocità di 125 ms. Il terzo gruppo ('dose 3 group', n=21) ha ricevuto una manipolazione con una 'peak force' di 250 N, applicata a una velocità di 250 ms. Il quarto e ultimo gruppo ('control group', n=18) ha visto i propri pazienti rimanere sdraiati per 5 minuti senza ricevere alcun trattamento.

L'intero trattamento è durato per un totale di 3 sedute, distanti 2-4 giorni una dall'altra, alle quali è stato aggiunto un follow up a 6-8 giorni dall'ultima seduta effettuate.

Gli outcome considerati primari sono stati il dolore (riportato su scala VAS), la disabilità (scala QBPDQ). Outcome secondario è stata la stiffness muscolare spinale.

g. Manipolazioni in diversi distretti a confronto con un gruppo 'sham'

Due articoli (15%) hanno considerato gli effetti di manipolazioni in diversi distretti, confrontandoli sia tra di loro che in confronto a un gruppo di intervento sham. Entrambi gli articoli riguardano una popolazione di 'chronic neck pain'

*Bautista-Aguirre et al.*⁵⁷ hanno reclutato 88 pazienti affetti da 'chronic neck pain' e li hanno suddivisi in 3 gruppi: il primo gruppo (gruppo 'cervical spine thrust', n=28) ha ricevuto una manipolazione cervicale a livello di C7, con la direzione di manipolazione scelta in base alla

percezione soggettiva e alla valutazione dell'ipomobilità articolare. Il secondo gruppo (gruppo 'thoracic spinal thrust', n=30) ha ricevuto una manipolazione toracica a livello T3, mentre il terzo gruppo ('control group', n=30) ha ricevuto un trattamento sham, ossia un contatto manuale sul capo in posizione supina senza trattamento.

Gli outcome considerati in questo studio sono stati la pressure pain threshold a livello nervoso (sui nervi mediano, radiale e ulnare) e la forza di presa pain-free pre e post-trattamento.

In *Puntumetakul R. et al.*⁴⁵ 48 pazienti affetti da 'chronic neck pain' sono stati divisi in 3 gruppi: il gruppo 1 (gruppo 'single level thoracic manipulation', n=16) ha ricevuto una singola manipolazione a livello T6-T7 da proni, mentre nel secondo gruppo (gruppo 'multiple level thoracic manipulation', n=16) i partecipanti sono stati sottoposti a una manipolazione al livello della vertebra scelta successivamente a un'esame di mobilità segmentale, salvo poi ricevere anche un'altra manipolazione diretta a un livello superiore o inferiore rispetto alla vertebra considerata. Ai partecipanti del terzo gruppo ('control group', n=16) è stato chiesto di rimanere sdraiati in posizione prona per 2 minuti, con le mani del terapeuta posizionate a livello della vertebra target. A questi pazienti veniva quindi chiesto di inspirare ed espirare profondamente, ma nessun trattamento veniva loro erogato.

La misura di outcome primaria in questo studio è stata la disabilità (valutata con scala NDI), raccolta pre e post- trattamento, oltre che a due follow up di 24 ore e di 1 settimana. Outcome secondari sono stati il dolore (VAS) e il ROM cervicale attivo.

4. DISCUSSIONE

L'efficacia delle manipolazioni nel trattamento del dolore cronico è considerata non senza contestazione. In alcuni paesi sono considerate un'opzione di trattamento di prima linea, mentre in altri è consigliato includerle all'interno di un pacchetto di trattamento che includa anche esercizi, in altri ancora non sono citate affatto³.

Il riassunto di queste linee guida⁶⁶ sembra consigliare l'utilizzo delle manipolazioni come un trattamento di seconda linea da utilizzare in aggiunta ad altro, come esercizio o terapia cognitivo-comportamentale.

Uno solo degli articoli inclusi all'interno della ricerca, *Evans et al.*⁶¹, ha valutato l'utilizzo delle manipolazioni in relazione all'esercizio terapeutico in pazienti con chronic neck pain. Da questo programma riabilitativo della durata di 12 settimane è emerso come i primi due gruppi (esercizio terapeutico vs esercizio terapeutico + manipolazioni) abbiano performato in maniera decisamente migliore al follow up di 12 settimane rispetto al terzo gruppo, ai cui pazienti è stato proposto un programma di esercizi a casa eseguiti in prima seduta con supervisione del fisioterapista e integrati con consigli di ergonomia e cenni di anatomia, con i risultati che però perdono significatività a 52 settimane.

Questo studio dimostra come un programma di esercizi supervisionato ad alto dosaggio (con o senza l'aggiunta di manipolazioni) esiti in una significativa riduzione del dolore e un miglioramento in termini di percezione di guarigione e soddisfazione dei pazienti, rispetto a un programma di esercizi a casa, soprattutto nel breve termine.

L'utilizzo delle manipolazioni in aggiunta all'esercizio terapeutico conferisce ai pazienti un piccolo beneficio aggiuntivo in tutti gli outcome (soprattutto in termini di disabilità) rispetto al solo programma di esercizi, non tali però da risultare statisticamente significativi, suggerendo come avrebbe senso considerare le manipolazioni in aggiunta ad esercizio terapeutico supervisionato per ottenere piccoli ma importanti benefici, soprattutto nel breve termine, in pazienti con chronic neck pain.

Questo studio conferma i risultati riscontrati nella metanalisi proposta da *Gross A*⁶⁷, secondo la quale quando mobilizzazioni e manipolazioni in aggiunta all'esercizio vengono confrontate al solo esercizio, c'è moderata evidenza che tra i due gruppi non vi siano differenze in termini di dolore e miglioramento della funzione, e mostra dei risultati simili a uno studio di *Walker et al.*⁶⁸ nel

quale una combinazione di terapia manuale ed esercizio si è dimostrata superiore a un intervento minimo (consigli ed esercizi a casa) sia nel breve che nel lungo periodo.

Numerosi sono gli studi a supporto della terapia manuale nelle situazioni di dolore cronico^{69,70}. Secondo una revisione sistematica del 2010⁷¹ manipolazioni e mobilizzazioni, se utilizzate come unica modalità di trattamento, hanno effetti a breve termine simili nel neck pain acuto e cronico, ma non producono effetti a lungo termine.

Al fine di esaminare le differenze in termini di effetti clinici e neurofisiologici prodotte dai diversi tipi di approccio manuale, all'interno di questo studio sono stati considerati 4 articoli che valutano l'utilizzo di manipolazioni in relazione ad altre tipologie di tecniche manuali. Tutti e 4 considerano una popolazione affetta da 'chronic neck pain'.

I primi due articoli^{58,59} esplorano l'utilizzo di manipolazioni cervicali confrontate con tecniche di mobilizzazioni in posteroanteriore e a tecniche SNAGS come descritte da Mulligan⁷². Entrambi gli studi sostengono la tesi secondo cui la terapia manuale può portare ad effetti positivi nel caso di neck pain cronico, affermando che i tre tipi di terapia manuale applicati ai pazienti oggetto di studio hanno ottenuto effetti simili e nessuno di questi è risultato in outcome nettamente migliori (ossia statisticamente significativi) in termini di dolore, iperalgesia meccanica e range of motion cervicale, secondo *Lopez-Lopez*⁵⁸, e di dolore, disabilità e range of motion cervicale secondo *Izquierdo Perez*⁵⁹.

Tuttavia, alcune considerazioni sono da fare: interessante è notare come nel primo studio proposto, il gruppo che ha ricevuto manipolazioni ha ottenuto un effetto migliore rispetto alle altre due tecniche in termini di dolore a riposo. Inoltre, miglioramenti statisticamente significativi sono stati trovati alla misurazione del dolore in flessione-estensione e dell'ampiezza del movimento in lateroflessione quando sono state utilizzate mobilizzazioni in pazienti con un alto livello di ansia, misurato alla baseline tramite la versione spagnola della scala STAI-T⁷³, mentre i pazienti con un basso livello di ansia hanno tratto maggior beneficio dalle manipolazioni, sempre in termini di dolore in flessione-estensione e di range of motion in lateroflessione (per il primo anche dal gruppo SNAG). Questi risultati portano immediatamente a riflettere sulla possibilità dell'utilizzo di manipolazioni nel caso di soggetti ansiosi, dimostrando l'efficacia di tecniche alternative e di quanto sia importante inquadrare anche psicologicamente il soggetto prima di decidere quale tecnica erogare, così da poter garantire la tecnica appropriata a ogni paziente, consentendo di massimizzare gli effetti da essa prodotta. Questo conferma la credenza secondo

cui le caratteristiche dei pazienti, come i fattori psicologici e l'ansia, sono determinanti nel trattamento del neck pain, e possono essere visti come fattori di rischio e fattori prognostici⁷⁴⁻⁷⁶. Sorprendentemente, né i livelli di catastrofizzazione né di chinesiofobia, misurati alla baseline rispettivamente tramite la Pain Catastrophising Scale⁷⁷ e la Tampa Scale for Kinesiophobia⁷⁸ sembrano essere stati importanti per differenziare il successo delle tecniche utilizzate in questo studio.

Il limite più grande di questo studio è quello di non aver incluso follow up a distanza, effettuato però a 1, 2 e 3 mesi dal secondo studio considerato⁵⁹. Qui, seppur con dei limiti (gruppo composto in maggioranza da donne, perdita di partecipanti al follow up, limite a 4 sedute riabilitative) viene dimostrata la sostanziale uguaglianza degli effetti delle tre tecniche anche a medio-lungo termine.

Altri due studi confrontano l'utilizzo di manipolazioni in relazione a tecniche di mobilizzazione in pazienti con neck pain cronico^{44,63}. In particolare, vengono valutati gli effetti neurofisiologici immediati successivamente a manipolazioni toraciche, utilizzate come alternativa meno rischiosa rispetto a quelle cervicali e dalle quali è dimostrato che i pazienti con neck pain possano beneficiare^{79,80}, a confronto con un gruppo che ha ricevuto mobilizzazioni della zona mediotoracica.

Nel primo studio⁴⁴ la misura di outcome primaria è stata la pressure pain threshold misurata a livello di C6, del secondo metacarpo e del muscolo tibiale anteriore.

La pressure pain threshold è una forma di dolore sperimentale largamente utilizzata, che rappresenta la quantità di pressione meccanica necessaria a elicitare una risposta nocicettiva sulla zona testata. Sembra che le fibre sensitive profonde "aδ" e "c" siano attivate alla pressure pain threshold⁸¹⁻⁸³.

La misurazione di questa si basa sul presupposto che le manipolazioni possano provocare effetti neurofisiologici di ipoalgesia tali da incrementare la pressure pain threshold⁸⁴.

Secondo i risultati di questo studio, entrambi i gruppi hanno dimostrato l'efficacia del trattamento mostrando risultati positivi sia appena dopo l'intervento sia al breve follow up di una settimana. La mancanza di differenze statisticamente significative tra i due gruppi non ha permesso però di dimostrare la maggior efficacia di una tecnica rispetto all'altra riguardo all'outcome primario, mentre ha riportato un netto miglioramento nei pazienti che hanno ricevuto manipolazione toracica in termini di dolore, considerato come outcome secondario, dimostrando l'efficacia in termini clinici della manipolazione spinale in caso di neck pain.

Lo studio di *Sillevis*⁶³, invece, ha come obiettivo principale valutare gli effetti che può produrre un 'pop sound' udibile successivamente a una manipolazione T3-T4 sul sistema nervoso autonomo. Basandosi sulle interazioni esistenti tra dolore e sistema nervoso autonomo^{85,86} e tra manipolazioni e sistema nervoso autonomo^{33,87}, gli autori sono andati a valutare i cambiamenti a livello del diametro pupillare, considerato come un metodo attendibile di valutazione della funzione del sistema nervoso autonomo⁸⁸. Le misurazioni sono state ottenute tramite un metodo di pupillometria automatica installato su occhiali a infrarossi.

Secondo lo studio, non sono state trovate differenze tra il gruppo di manipolazione e di mobilizzazione in termini di dolore, né di cambiamento del diametro pupillare.

L'analisi secondaria, che ha diviso il gruppo di manipolazione in tre sottogruppi: no-pop, one-pop, multiple-pop, mostra come non sono state trovate differenze significative tra i tre gruppi in termini di cambiamento nel diametro pupillare.

Tuttavia, il gruppo no-pop ha sviluppato un aumento nel diametro pupillare, che può tradursi in un aumento dell'attività simpatica, mentre i gruppi one-pop e multiple-pop hanno sviluppato una diminuzione del diametro pupillare, che indica una relativa diminuzione dell'attività simpatica, dimostrando come effetti diversi, non necessariamente di utilità clinica, possano elicitarsi in seguito a una manipolazione.

Una riduzione del dolore significativa è stata trovata nei gruppi no-pop e multiple-pop, ma non nel gruppo one-pop, che però era composto da 4 soggetti in meno, il che potrebbe contribuire al fatto che i risultati inter-gruppo non siano significativi.

Nonostante alcuni studi abbiano riportato un attenuamento del riflesso da stiramento degli erettori spinali⁸⁹, un aumento della lassità capsulare, del movimento e del gapping in seguito a una manipolazione con pop sound udibile^{90,91}, i risultati di questo studio supportano l'idea che il clinico non dovrebbe utilizzare la presenza di un 'pop sound' udibile per indicare il successo di una tecnica manipolatoria^{92,93}, e che un responso udibile non è necessario a migliorare gli outcome clinici^{92,94}.

Non è tuttavia da sottovalutare come i suoni prodotti dalla manipolazione potrebbero risultare in effetto placebo per i pazienti.

La misurazione di un outcome così complesso, la difficoltà nel ricreare un ambiente in cui il sistema nervoso autonomo non venga direttamente influenzato e la possibilità che il clinico che ha erogato le tecniche si sia sbagliato riguardo alla presenza o meno di un pop singolo o multiplo, infine, potrebbero essere grandi limiti nella valutazione di questo studio.

Il difetto principale che accomuna gli studi precedentemente citati è quello di non aver incluso alcun gruppo di controllo, ma aver sottoposto tutti i pazienti a un trattamento specifico. Questo, nonostante all'interno degli studi siano documentati gli effetti prodotti da una tecnica manuale come la manipolazione, non dimostra a pieno l'efficacia in termini di recupero rispetto al mancato trattamento.

Per provare a ovviare a questo problema sono stati considerati 3 studi all'interno della ricerca^{54,64,65}, tutti e tre hanno come campione di studio pazienti affetti da 'chronic low back pain'. Il primo di questi⁵⁴ considera l'utilizzo di 6 sedute di manipolazioni spinali lombari nel corso di tre settimane a confronto con un gruppo sham nel quale i soggetti hanno ricevuto appunto una manipolazione sham, che consisteva in un impulso ad alta velocità e bassa ampiezza applicato in posizione supina, senza che quindi il paziente venisse messo in posizione manipolativa, come descritto da *Bialosky et al.*⁹⁵.

Outcome principale in questo studio è stata la pressure pain threshold, valutata pre e post trattamento e al follow up di una settimana in tre regioni anatomiche: L5, tibiale anteriore, epicondilo laterale del gomito.

Ancora una volta il razionale di queste misurazioni riflette l'idea secondo cui gli effetti delle manipolazioni sulla pressure pain threshold possano riflettere meccanismi neurofisiologici locali, regionali e remoti. In particolare, a seconda del sito di misurazione, gli effetti misurati potrebbero riflettere percorsi biologici relativi al tessuto locale, al midollo spinale e/o sovraspinali^{96,97}.

Lo studio non ha rilevato differenze tra i due gruppi nella valutazione della pressure pain threshold in nessuna delle tre aree misurate, ha riscontrato però miglioramenti nel tempo nelle valutazioni effettuate ai livelli di L5 e del tibiale anteriore, ma non a livello dell'epicondilo laterale del gomito. Questi risultati sono in accordo con quelli riscontrati da *Bialosky et al.*²⁵ che hanno riscontrato effetti ipoalgescici a livello locale in pazienti con low back pain sottoposti a manipolazioni, in particolare a livello dei dermatomeri relativi alla zona manipolata (quindi sulle gambe), ma non su dermatomeri non correlati alla zona (arti superiori).

Allo stesso modo, anche *Dishman et al.*⁹⁸ hanno osservato cambiamenti nell'eccitabilità di pool motoneuronali in seguito a manipolazioni su pazienti affetti da low back pain a livello della schiena, ma non a livello cervicale.

Questi studi sembrano quindi suggerire un effetto locale delle manipolazioni diretto specificatamente alla regione di applicazione.

Riguardo agli outcome secondari dello studio, dolore e disabilità, nessuna differenza tra i due gruppi è stata trovata, ma in entrambi si è visto un miglioramento significativo delle condizioni cliniche.

I risultati dello studio sembrano affermare che le manipolazioni spinali potrebbero non avere un effetto ipoalgesico significativo diffuso nei pazienti con chronic low back pain. Tuttavia, il fatto che il miglioramento in termini di dolore sia stato mantenuto a 3 settimane dall'intervento suggerisce che possa esistere un effetto ipoalgesico prolungato che si spinga oltre l'immediato postintervento.

Infine, importante è spostare l'attenzione sul tipo di tecnica sham utilizzata: questa ha previsto l'utilizzo di un carico meccanico alla colonna, seppur non in posizione manipolativa. Questo potrebbe indicare come basti uno stimolo meccanico per elicitare una cascata di effetti neurofisiologici, a dimostrazione dei benefici prodotti dalla terapia manuale^{4,31,91}.

*Bicalho et al.*⁶⁴ e *Lallane et al.*⁶⁵ confrontano un gruppo di pazienti sottoposti a manipolazione spinale con uno in cui i pazienti venivano lasciati in posizione di 'side lying' premanipolativa senza ricevere alcun trattamento.

Obiettivo principale di questi studi è stato valutare gli effetti delle manipolazioni spinali sul cosiddetto 'flexion relaxation phenomenon', un fenomeno descritto per la prima volta da Floyd e Silver⁹⁹ secondo cui quando un soggetto rimane rilassato durante la flessione di tronco, si presenta un'assenza di attività elettromiografica dei muscoli paraspinali¹⁰⁰. È stato però osservato come questo sia frequentemente assente nei pazienti affetti da low back pain cronico¹⁰¹. Questi pazienti presentano infatti anomalie a livello muscolare durante la flessione di tronco, non riuscendo a raggiungere il rilassamento a causa di spasmi muscolari, ampiezza di movimento ridotta, esagerati riflessi da stiramento e senso di protezione indotto da strutture danneggiate¹⁰²⁻¹⁰⁴.

Gli effetti della manipolazione sul rilassamento muscolare sono ancora da accertare.

Altri autori, addirittura, riportano un aumento della contrazione in seguito a manipolazioni¹⁰⁵⁻¹⁰⁷. Qualche studio ha inoltre riportato risposte elettromiografiche transitorie (100-400 millisecondi) nelle rilevazioni elettromiografiche dei muscoli paraspinali post manipolazione^{108,109}.

Nei due studi considerati^{64,65} sono stati applicati elettrodi adesivi sulla colonna lombare (L5-S1 nel primo studio, su L2 e L5 nel secondo) in modo da poter misurare l'attività dei muscoli paraspinali durante movimenti ripetuti di flesso estensione di tronco prima e dopo il trattamento.

Dai risultati del primo dei due studi considerati⁶⁴ si evince come il gruppo trattato con manipolazione abbia ottenuto una riduzione significativa in termini di dolore rispetto al gruppo di controllo, c'è stata inoltre una riduzione significativa dei valori elettromiografici riguardanti le fasi di rilassamento e di estensione, ma non in flessione. Anche il 'flexion relaxation ratio' e l' 'extension relaxation ratio', ottenuti dividendo i valori elettromiografici massimi relativamente alle fasi di flessione ed estensione per quello relativo alla fase di rilassamento, hanno visto un miglioramento nel gruppo di intervento ma non nel gruppo di controllo.

Anche nel secondo articolo considerato⁶⁵ il gruppo sperimentale ha visto migliorare i valori attività elettromiografica durante la massima flessione successivamente a una manipolazione lombare, con risultati statisticamente significativi a livello di L2 ma non di L5, rappresentando forse il fatto che la manipolazione ha portato soprattutto a una risposta locale vicino al sito di intervento (L2).

L'assenza di cambiamenti elettromiografici in flessione è in accordo con i risultati di *Lehman e Mc Gill*¹¹⁰, ma in disaccordo con lo stesso articolo riguardo alla fase di estensione. Secondo gli autori infatti una manipolazione spinale non avrebbe effetti immediati sulle attività muscolari in nessuna delle fasi dinamiche della flesso estensione.

Riguardo ai risultati della fase di rilassamento, i miglioramenti riscontrati in entrambi gli studi sono coerenti con quanto riscontrato da *Lehman et al*¹¹¹ e di *Devotch et al*¹¹².

Sembra quindi lecito affermare gli effetti positivi delle manipolazioni sul ristabilire il corretto pattern elettromiografico durante un ciclo di flesso estensioni in pazienti con chronic low back pain. Due grossi limiti sono però presenti all'interno di questi studi: un basso numero di pazienti (29 in *Bond et al.*⁵⁴, 40 in *Bicalho et al.*⁶⁴, 27 in *Lallane et al.*⁶⁵) che ridimensiona in una certa misura i risultati riscontrati, e l'assenza di un follow up, che negli ultimi due studi ha comportato la valutazione del fenomeno solo immediatamente dopo l'esecuzione del trattamento, non permettendo di dimostrare la permanenza degli effetti clinici e neurofisiologici a lungo termine, e limitando dunque le valutazioni positive a un singolo trattamento manipolativo.

In ultimo, al fine di valutare quale sia l'approccio manipolativo che garantisca i migliori risultati clinici e quale sia quindi la strategia migliore da adottare nei pazienti affetti da dolore cronico, sono stati considerati diversi studi che mettersero in relazione l'utilizzo di diverse tecniche manipolative.

Il primo di questi studi, di *Martínez-Segura R. et al.*⁶², si impegna a valutare le differenze prodotte da manipolazioni cervicali e toraciche in pazienti con chronic neck pain bilaterale, utilizzando

come outcome la pressure pain threshold, misurata subito dopo l'erogazione della manipolazione.

Numerosi studi¹¹³⁻¹¹⁶ hanno già dimostrato come le manipolazioni cervicali siano in grado di aumentare la pressure pain threshold in zone prossime al segmento target ma questo, sempre secondo *Martínéz-Segura R. et al.*⁶², non basta a spiegare i supposti effetti prodotti dalle manipolazioni sul controllo del dolore a livello centrale.

Obiettivo principale dello studio è infatti quello di valutare la presenza di effetti generalizzati causati da manipolazioni in aree distanti e non legate al segmento target, a cui sottenderebbero attivazioni di meccanismi inibitori del dolore discendenti.

I pazienti di questo studio sono stati sottoposti a una singola manipolazione cervicale in rotazione eseguita sul lato destro o sul lato sinistro, oppure a un gruppo di manipolazione toracica avente come target la zona toracica alta T1-T4.

I risultati di questo studi mostrano come manipolazioni cervicali o toraciche inducono cambiamenti simili (non significativamente diversi tra i gruppi) in termini di intensità di dolore, range of motion cervicale e pressure pain threshold in tutti i siti di misurazione, ovvero a livello C5-C6, all'epicondilo laterale del gomito e sul tibiale anteriore

Se quindi è vero che i miglioramenti in termini di pressure pain threshold successivamente a manipolazioni sono indotti attraverso meccanismi di inibizione discendente¹¹⁷⁻¹¹⁹, allora le manipolazioni cervicali e toraciche, in pazienti con neck pain cronico, sembrano produrre gli stessi effetti neurofisiologici, e andrebbero entrambe considerate come parte della strategia riabilitativa da adottare, in accordo con due revisioni sistematiche recenti^{71,79}.

I risultati qui esposti sono in disaccordo con uno studio di *Fernández-Carnero et al.*¹²⁰, secondo cui i pazienti che hanno ricevuto manipolazioni cervicali hanno avuto outcome migliori in termini di pressure pain threshold a livello dell'epicondilo laterale, rispetto al gruppo che ha ricevuto manipolazioni toraciche. Tuttavia, in questo studio i pazienti erano affetti da epicondilalgia laterale, e non da neck pain cronico, il che potrebbe essere una parte dei motivi per cui i due studi differiscono nei risultati.

Il secondo degli studi considerati, di *Saavedra-Hernandez M. et al.*⁶⁰, ha l'obiettivo di rappresentare in maniera ottimale una situazione clinica comune spesso non rappresentata dagli studi, ovvero l'utilizzo di diverse tecniche manipolative sommate all'interno di una stessa seduta riabilitativa¹²¹, per valutare se l'utilizzo di manipolazioni a diversi livelli possa aumentare l'effetto terapeutico ottenuto applicando un solo intervento.

A questo proposito i pazienti sono stati divisi in due gruppi: il primo che ha ricevuto un trattamento manipolativo consistente in una singola manipolazione cervicale, il secondo a cui venivano applicate più manipolazioni. All'interno di questo gruppo il trattamento consisteva nell'erogazione di una manipolazione cervicale, una cervico-toracica e una toracica.

I pazienti del secondo gruppo hanno riportato miglioramenti più grandi in termini di disabilità, misurata con scala NDI¹²², rispetto al secondo gruppo, mentre entrambi hanno visto una riduzione simile in termini di dolore e di range di movimento cervicale, alla misurazione di controllo effettuata a una settimana dall'intervento.

Sembra quindi possibile che l'aggiunta di thrust toracici a cervicali abbia un effetto cumulativo sull'outcome disabilità. Tuttavia, gli effetti positivi riscontrati negli altri outcome (senza grandi differenze tra gruppi) fanno riflettere su come gli effetti neurofisiologici e biomeccanici prodotti dalle manipolazioni possano ottenersi anche in seguito a una singola manipolazione.

Il follow up a breve periodo, infine, non permette di studiare le differenze nel tempo prodotte dall'adozione dei due strumenti terapeutici, che sembrano propendere verso l'efficacia delle manipolazioni multiple, come mostrato in uno studio avente come oggetto pazienti affetti da low back pain cronico⁴⁷, secondo il quale l'applicazione di manipolazioni lombari multiple induce outcome migliori a lungo termine, soprattutto in termini di range di movimento.

Tre articoli considerati all'interno di questa ricerca valutano le differenze di risultati ottenuti attraverso diversi tipi di manipolazione, sopperendo però alla più grande mancanza degli articoli citati precedentemente: inserendo infatti un gruppo di controllo, hanno la possibilità di indagare se le differenze in termini di tempo siano effettivamente causate dall'intervento manipolativo.

*Bautista-Aguirre et al.*⁵⁷ hanno ipotizzato che una manipolazione spinale potesse avere un effetto positivo immediato sulla forza di presa pain-free e sulla meccanosensibilità dei tronchi nervosi dell'arto superiore, valutata con i test neurodinamici dell'arto superiore⁹⁷, utilizzati per misurare la pressure pain threshold, che nei pazienti con neck pain cronico è stata vista diminuita rispetto ai soggetti sani sia sulla colonna cervicale, sia a livello dei tronchi nervosi dei nervi mediano, radiale e ulnare^{123,124}.

Il primo gruppo ha ricevuto una manipolazione cervicale a livello di C7, con la direzione di manipolazione scelta in base alla percezione soggettiva e alla valutazione dell'ipomobilità articolare. Il secondo gruppo ha ricevuto una manipolazione toracica a livello T3, mentre il terzo gruppo un trattamento sham, ossia un contatto manuale sul capo in posizione supina senza trattamento.

Quando confrontati con quelli del gruppo di controllo, i miglioramenti ottenuti nei gruppi manipolativi non hanno mostrato nessuna differenza significativa.

Stando a questi risultati, l'effetto placebo indotto dal trattamento sham sarebbe un meccanismo importante coinvolto all'interno di un trattamento di terapia manuale come questo, essendo i livelli di meccanosensibilità migliorati anche all'interno del gruppo di controllo.

Limiti importanti di questo studio sono però l'impossibilità di allargare queste conclusioni in termini temporali o di considerarli come sovrapponibili a quelli che si potrebbero ottenere strutturando un intervento con un follow up e che non si limiti a una sola sessione manipolativa. In tutto sono quindi quattro^{44,54,62,57} gli studi considerati che hanno indagato gli effetti di manipolazioni utilizzando come outcome la pressure pain threshold.

Secondo *Dorron et al.*¹²⁵ i risultati in letteratura relativi alla colonna lombare sono in contrasto con quelli relativi alla colonna cervicale, nella quale, a differenza della precedente, sono dimostrati miglioramenti in termini di pressure pain threshold post manipolazione.

Questa affermazione risulta in contrasto con ciò che è stato riscontrato nei quattro studi considerati, nessuno di questi ha infatti evidenziato differenze nella valutazione post trattamento tra i gruppi sottoposti a manipolazione e i gruppi considerati come controllo, nonostante tre di essi abbiano studiato soggetti con neck pain cronico e uno soggetti con low back pain cronico.

Grosso limite al confronto tra studi potrebbero essere, come affermato da *Gay et al.*¹²⁶, le differenze in letteratura riguardo alla metodologia e alla valutazione della pressure pain threshold nei vari studi, studiando siti diversi potrebbero infatti intervenire differenze di densità di meccanoceettori e nociceptori che porterebbero a inconsistenze nelle prove riportate.

I limiti temporali presenti in *Bautista-Aguirre et al.*⁵⁷ si presentano in maniera minore nello studio di *Puntumetakul et al.*⁴⁵, che valuta dopo 24 ore e a una settimana di distanza pazienti sottoposti a manipolazioni toraciche nel neck pain cronico, confrontando una seduta di una singola manipolazione toracica a livello T6-T7 con un gruppo che ha ricevuto manipolazioni toraciche multiple, in relazione a un gruppo sham, ai quali è stato chiesto di rimanere sdraiati in posizione prona per 2 minuti, con le mani del terapeuta posizionate a livello della vertebra target. A questi pazienti è stato quindi chiesto di inspirare ed espirare profondamente, ma nessun trattamento è stato loro erogato.

Disabilità (misurata con la versione thailandese dell'NDI¹²⁷), dolore e ROM cervicale sono migliorati sia subito dopo l'intervento che ai follow up di 24 ore e 7 giorni rispetto al gruppo di controllo, ma non presentano differenze statisticamente significative tra di loro.

Questo dimostra come lo stimolo meccanico indotto dalle manipolazioni abbia funzionato nel migliorare la condizione clinica dei pazienti e, a differenza di altri studi¹²⁹ non ha riscontrato il miglioramento nel gruppo di controllo, che era associato prevalentemente all'effetto placebo. Infine, al contrario di quanto affermato da *Saavedra-Hernandez et al.*⁶⁰, smentisce l'efficacia di un programma di manipolazione multiplo nel migliorare gli effetti clinici prodotti da una manipolazione. Al contrario, gli autori dello studio sconsigliano l'utilizzo di un programma di manipolazione toracico multiplo, alla luce degli eventi avversi (7 pazienti hanno lamentato dolorabilità e 2 cefalea) che si sono scatenati nei pazienti qui assegnati.

La diversità dell'approccio terapeutico, che in questo studio considerava anche manipolazioni a livello cervicale, non permette però di effettuare un confronto totalmente omogeneo sulla questione.

L'ultimo studio considerato è un'analisi effettuata da *Pagé I. e Descarreaux M.*⁵⁶ su 81 pazienti con thoracic pain cronico.

I parametri fondamentali delle manipolazioni sono stati frequentemente studiati nel corso degli anni, e parametri come la 'peak force', la forza di preload e la forza time-to-peak sono state considerate importanti componenti nell'esecuzione corretta di una manipolazione¹³⁰.

I risultati di studi precedenti¹³⁰⁻¹³³ hanno mostrato la presenza di una relazione dose-risposta tra le caratteristiche della terapia e la risposta biomeccanica dell'individuo, ad esempio lo spostamento della vertebra target rispetto alle vertebre adiacenti e la risposta dei muscoli locali. In particolare, l'ampiezza della risposta muscolare aumenta con l'aumentare della 'peak force', mentre diminuisce quando la forza di preload e la durata dell'impulso aumentano. Inoltre, lo spostamento della vertebra contattata aumenta con l'aumento della 'peak force' e con la diminuzione della forza di preload.

Sembrerebbe che la risposta biomeccanica a una manipolazione sia maggiormente modulata dalla quantità totale di forza applicata alla colonna, mentre le risposte neuromuscolari sembrano condizionate principalmente dal tasso di forza applicato, il quale, una volta raggiunta una certa soglia, stimolerebbe le suddette risposte neuromuscolari¹³¹.

Non c'è però sicurezza che nel creare risposte neuromeccaniche di maggiore grandezza venga influenzata la clinica delle manipolazioni in termini di dolorabilità spinale e degli altri outcome nei pazienti con dolore alla schiena.

Se gli effetti clinici delle manipolazioni sono legati ai parametri biomeccanici erogati, la modulazione sistematica di questi dovrebbe portare a diversi livelli di risposta fisiologica e, plausibilmente, a una serie di risposte cliniche differenti¹³⁰.

Scopo dello studio è quindi quello di identificare la dose corretta da erogare per ottimizzare questi outcome e portare a un miglioramento nella gestione di questi pazienti.

È stato ipotizzato che pazienti sottoposti a 3 sedute manipolative a intensità diverse erogate tramite un device meccanico potessero mostrare miglioramenti maggiori rispetto a un gruppo di controllo in outcome come dolore e disabilità (outcome secondari sono stati la rigidità e la dolenza muscolare).

I risultati dello studio non hanno però mostrato differenze significative tra i tre gruppi manipolativi, sia tra di loro che rispetto al gruppo di controllo, tuttavia in tutti si è riscontrato un miglioramento significativo e progressivo tra le varie sessioni.

Lo studio ha quindi fallito nel dimostrare la sua tesi iniziale, contrastando i risultati di *Snodgrass et al.*¹³⁴ i quali hanno riscontrato un'importanza nel considerare la dose manipolativa da erogare per ottenere effetti in termini di dolore e rigidità nel neck pain. Ancora una volta, però, la diversa patologia considerata non permette un confronto equo tra i due studi.

Gli autori spiegano la possibilità del fallimento nel dimostrare la loro idea evidenziando alcuni limiti di questo studio, come ad esempio il fatto che tutti i pazienti, compresi quelli del gruppo di controllo, sono stati sottoposti a una leggera mobilizzazione pretrattamento volta a valutare il livello doloroso e rigido, che potrebbe aver stimolato già di per sé una cascata di effetti neurofisiologici. Inoltre, il gruppo di pazienti considerati risulta altamente selezionato, poiché per far sì che il macchinario tramite cui sono state erogate le manipolazioni funzionasse a dovere, sono stati considerati solo pazienti con un dolore in zona T6-T8.

La mancanza di un gold standard per la misurazione degli outcome successivi a una manipolazione eseguita tramite questo device meccanico è stata un'altra delle difficoltà riscontrate durante lo studio.

Infine, altre complicazioni che possono aver influito sui risultati sono state un maggiore dolore alla baseline nel gruppo di controllo e il fatto che l'intervento non sia stato erogato all'interno di un vero setting clinico, non rendendo così possibile ottenere gli effetti della relazione clinico-paziente, la modulazione dell'erogazione di una manipolazione a seconda del feedback e altre componenti relative alla gestione del paziente stesso. Questo costituisce sia una forza che una limitazione dello studio, poiché consente sì una valutazione standardizzata degli effetti legati a

una manipolazione, ma non cattura l'intero effetto di una gestione che include le diverse modalità terapeutiche sopra riportate.

I risultati riscontrati nell'analisi degli articoli esaminati possono essere considerati simili a quelli di due recenti revisioni sistematiche pubblicate da *Rubinstein et al.*³ e *Coulter et al.*¹³⁵.

La prima di queste due³, che affronta i benefici e gli eventi avversi prodotti da manipolazioni in soggetti affetti da low back pain cronico, ha riscontrato evidenze di moderata qualità che sostengono risultati simili in termini di dolore e miglioramento della funzione a breve termine in pazienti trattati con manipolazioni a confronto con altre tecniche raccomandate nella gestione di questa patologia.

Inoltre, sempre in accordo con quanto esposto in questo elaborato, le manipolazioni spinali sembrano produrre outcome migliori rispetto a trattamenti di tipo sham.

Nella seconda di queste ricerche¹³⁵, che considera trattamenti manipolativi e di mobilizzazione in soggetti con neck pain cronico, viene esposta la tesi secondo cui ci sono poche evidenze e di qualità da bassa a moderata che questi tipi di trattamenti manuali possano ridurre il dolore e migliorare la funzione se confrontati con altri tipi di trattamento.

Sempre secondo questa revisione, così come confermato all'interno di questo elaborato, gli studi in questione rimangono estremamente eterogenei in termini di dosaggio e durata di trattamento, categorie di trattamento e di confronto, rendendo di fatto difficile trarre conclusioni sicure riguardo agli effetti positivi che le manipolazioni possono avere sul dolore cronico.

Molti studi tendono inoltre a confrontare gruppi di trattamento con gruppi senza intervento o di tipo sham, limitandosi spesso a valutare gli effetti a breve termine procurati da una singola dose manipolativa, rendendo di fatto poco utili le informazioni in termini di pratica clinica.

Traspare chiaramente anche come un approccio multimodale, all'interno del quale vengono integrati diversi approcci terapeutici, possa avere un impatto potenzialmente maggiore rispetto al trattamento unicamente manipolativo.

Interessante è, in ultimo, il confronto attuabile tra questo e un altro studio pubblicato nel 2018 su *Scienza Riabilitativa* [cit], nel quale vengono similmente considerati gli effetti di tecniche manipolative nel trattamento del dolore vertebrale cronico muscoloscheletrico.

Qui vengono valutati soprattutto gli effetti delle manipolazioni rispetto ad altre tecniche di terapia manuale, e i risultati sono in accordo con quelli di questo elaborato quando viene

affermata la mancanza di evidenze riguardo la superiorità di una tecnica manipolativa rispetto ad altre tecniche manuali non thrust.

Differenze di valutazione si ritrovano invece nella considerazione delle tecniche sham quando utilizzate come confronto a trattamenti manipolativi: secondo *Bicalho et al.*⁶⁴ e *Lallane et al.*⁶⁵, infatti, miglioramenti statisticamente significativi sono stati ottenuti in pazienti con low back pain cronico se confrontati con i gruppi che hanno ricevuto trattamenti sham.

Infine, in entrambi i lavori non sono state riscontrate solide prove che indicassero il beneficio che il trattamento manipolativo potrebbe avere se aggiunto a un programma di esercizio attivo, nonostante in *Evans et al.*⁶¹, come già esposto in precedenza, l'aggiunta di manipolazioni conferisca benefici leggermente migliori, seppur non statisticamente significativi, in tutti gli outcome considerati, dando comunque una piccola prova dell'utilità che l'aggiunta di manipolazioni potrebbe avere soprattutto nel breve termine.

5. CONCLUSIONI

Obiettivo di questo elaborato è stato quello di riportare, eseguendo una revisione della letteratura presente, evidenze a supporto della capacità propria delle tecniche manipolative di produrre effetti di tipo clinico e neurofisiologico in pazienti affetti da dolore cronico.

All'interno della ricerca effettuata sono stati inclusi articoli con soggetti affetti da low back pain cronico (3/13), da thoracic pain cronico (1/13) e da neck pain cronico (9/13).

Numerose e diverse tra loro sono state, necessariamente, le modalità e le tipologie di tecniche di manipolazione applicate, così come i gruppi di confronto all'interno dei disegni di studio e gli outcome considerati.

Il più grosso confronto considerato all'interno dello studio è quello tra manipolazioni ed altre tecniche di terapia manuale^{44,58,59,63}. Qui si evidenzia ampiamente come le manipolazioni risultino avere un effetto sostanzialmente simile rispetto alle altre tecniche di terapia manuale utilizzate (mobilizzazioni, tecniche SNAG di Muligan) in termini di dolore, iperalgesia meccanica, disabilità, range of motion cervicale e cambiamenti nel diametro pupillare, con poche differenze a favore riscontrate in outcome come il dolore a riposo^{44,58}, che però non risultano statisticamente rilevanti.

Effetti simili sono stati riscontrati anche confrontando un programma di esercizi rispetto allo stesso con aggiunta di manipolazioni⁶¹, con queste che hanno dimostrato outcome clinici migliori ma non statisticamente significativi.

È in 2 dei 3 articoli che considerano manipolazioni rispetto a un trattamento sham^{64,65} che è stata trovata una migliore efficacia clinica del trattamento manipolativo in termini di riduzione del dolore, con un'azione specifica sui valori elettromiografici durante un ciclo di flessione estensione di tronco, che dimostra gli effetti positivi delle manipolazioni nel ristabilire un corretto pattern elettromiografico dei muscoli lombari.

Negli articoli che confrontavano diversi tipi di manipolazione^{45,57,60,62}, selezionati al fine di valutare le differenze dei diversi approcci di trattamento e scoprire quali producessero migliori effetti terapeutici, è emerso come manipolazioni cervicali e toraciche in casi di neck pain cronico producano gli stessi effetti in termini di pressure pain threshold, dolore e range of motion cervicale⁶², e come un trattamento manipolativo multiplo, rispetto a una singola manipolazione cervicale, provochi dei maggiori miglioramenti in termini di disabilità⁶⁰.

Quando valutate in confronto a trattamenti sham, ancora una volta, una singola manipolazione o manipolazioni multiple esitano in un risultato migliore rispetto al gruppo di controllo⁴⁵ in termini di effetti clinici (disabilità, dolore e ROM cervicale), ma non hanno effetti diversi a livello neurofisiologico (forza di presa pain free, pressure pain threshold).

Infine, sembra emergere come i parametri da dosare durante una manipolazione non influenzino gli outcome clinici da essa provocati⁵⁶, e di come ad oggi non sembrerebbe necessaria l'identificazione di una dose manipolativa specifica nell'erogazione della tecnica per migliorare gli outcome di dolore e disabilità nei pazienti con dolore cronico.

5.1 Punti di forza e limiti dello studio

La ricerca effettuata all'interno di questo studio è stata condotta cercando di limitare al minimo la possibilità di incappare in errori metodologici durante il processo di selezione e analisi degli articoli, attraverso l'adozione di un protocollo di revisione PRISMA e una ricerca basata sul modello PICO, eseguita su tre diverse banche dati elettroniche qualificate (Medline, PEDro, Cochrane). È quindi stata eseguita una selezione degli studi seguendo minuziosamente i processi descritti dal diagramma di flusso PRISMA.

Per il critical appraisal degli RCTs selezionati è stata eseguita un'analisi dei bias potenzialmente presenti all'interno degli studi stessi attraverso la scala Rob 2.0.

Detto ciò, è necessario evidenziare alcuni limiti presenti all'interno del disegno di studio.

Il primo limite intrinseco è il fatto che la revisione sia stata effettuata interamente da un singolo ricercatore, a partire dalla elaborazione delle stringhe di ricerca, passando dalla scelta dei criteri di inclusione ed esclusione, fino all'analisi degli studi, limitando potenzialmente il ritrovamento e la discussione di studio a un singolo parere.

Inoltre, 6 dei 13 articoli selezionati hanno sollevato alcuni dubbi riguardo la possibile presenza di bias ('some concerns') quando sottoposti alla scala Rob 2.0, sollevando alcuni dubbi riguardo alla metodologia con la quale sono stati condotti, che porta inevitabilmente a considerare con minor evidenza i risultati da essi prodotti.

A causa della decisione a monte di non considerare gruppi di confronto e outcome specifici all'interno della ricerca effettuata con modello PICO, non è stato possibile determinare chiaramente a priori quale trattamenti di confronto potessero essere considerati, né quali outcome specifici includere nei termini 'effetti clinici e neurofisiologici'. Questo potrebbe essere

stato sia un pregio che un difetto per lo studio: conferisce infatti variabilità e ricchezza alle valutazioni, ma rischia di creare confronti troppo eterogenei tra gli studi.

Anche considerare 'dolore cronico' come patologia ha fatto sì che fosse possibile considerare diversi siti corporei su cui questa condizione clinica può intervenire (sono state considerate popolazioni con neck pain, low back pain e thoracic pain), ma di contro rende imprecisi e non sempre attuabili i confronti tra i diversi risultati ottenuti.

Altri due limiti di questo elaborato sono la presenza di numerosi studi (6/13) senza la presenza di un follow up, e l'assenza reale di un qualsiasi follow up a lungo termine (un solo studio considera risultati a 52 settimane). Questo non permette ovviamente di valutare l'efficacia clinica dell'intervento a lunga durata, limitandosi molto spesso (10/13 studi) all'applicazione di una singola seduta di trattamento.

Tutto questo suggerisce come, in futuro, nuovi studi sull'argomento dovrebbero valutare più dettagliatamente il disegno di studio, permettendo gruppi di confronto omogenei e follow up a lunga distanza, considerando la valutazione di outcome che permettano confronti più omogenei tra i vari studi.

5.2 KEY POINTS

- Le manipolazioni nel dolore cronico producono effetti simili rispetto ad altre tecniche manuali (tecniche di mobilizzazione, tecniche SNAG), mentre producono effetti terapeutici migliori rispetto a un gruppo di trattamento sham.
- L'aggiunta di manipolazioni a un programma di esercizio terapeutico non modifica in meglio gli outcome in pazienti affetti da dolore cronico.
- Diversi tipi di manipolazione sembrano produrre outcome sostanzialmente simili, manipolazioni multiple, che rappresentano al meglio la quotidianità clinica, confrontate a singoli trattamenti manipolativi esitano in outcome migliori, soprattutto in termini di disabilità, nei pazienti affetti da dolore cronico.
- Variare i parametri con cui erogare una manipolazione nei soggetti con dolore cronico non modifica gli outcome clinici da essa derivanti, suggerendo come non sia necessario l'identificazione di una dose manipolativa precisa da erogare.
- La grande varietà di studi presenti in letteratura, in termini di tecniche manipolative erogate, outcome e siti corporei considerati, oltre alla tendenza a non effettuare studi con follow up (o di considerarli ma nel breve periodo), non hanno permesso una revisione completamente omogenea e confrontabile, pur donando alla ricerca una grossa variabilità di casistiche.

BIBLIOGRAFIA

1. 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 May;10(4):287-333.
2. Prescott SA, Ma Q, De Koninck Y. Normal and abnormal coding of somatosensory stimuli causing pain. *Nat Neurosci* 2014 Feb;17(2):183-91.
3. Rubinstein SM, de Zoete A, van Middelkoop M, Assendelft WJJ, de Boer MR, van Tulder MW. Benefits and harms of spinal manipulative therapy for the treatment of chronic low back pain: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2019 Mar 13;364:l689. doi: 10.1136/bmj.l689.
4. Pickar JG. Neurophysiological effects of spinal manipulation. *Spine J* 2002 Sep-Oct;2(5):357-71.
5. Apkarian AV, Baliki MV, Geha PY. Towards a theory of chronic pain. *Prog Neurobiol* 2009 Feb;87(2):81-97.
6. Fillingim RB, Bruehl S, Dworkin RH, Dworkin SF, Loeser JD, Turk DC, Widesrtrom-Noga E, Arnold L, Bennett R, Eddwards RR, Freeman R, Gewandter J, Hertz S, Hochberg M, Krane E, Patrick MW, Markman J, Neogi T, Ohrbach R, Paice JA, Porreca F, Rappaport BA, Smith SM, Smith TJ, Sullivan MD, Verne GN, Wasan AD, Wesselmann U. The ACTION-American Pain Society Pain Taxonomy (AAPT): an evidence-based and multidimensional approach to classifying chronic pain conditions. *J Pain* 2014 Mar;15(3):241-9.
7. Nicholas M, Vlaeyen JWS, Rief W, Barke A, Aziz Q, Benoliel R, Cohen M, Evers S, Giamberardino MA, Goebel A, Korwisi B, Perrot S, Svensson P, Wang Sj, Treede RD; IASP Taskforce for the Classification of Chronic Pain. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic primary pain. *Pain* 2019 Jan;160(1):28-37.

8. Briggs AM, Woolf AD, Dreinhöfer K, Homb N, Hoy DG, Kopansky-Giles D, Åkesson K, March L. Reducing the global burden of musculoskeletal conditions. *Bull World Health Organ* 2018 May 1;96(5):366-368.
9. Perrot S, Guilbaud G. Pathophysiology of joint pain. *Rev Rhum Engl Ed* 1996 Jul-Sep;63(7-8):485-92.
10. Perrot S, Cohen M, Barke A, Korwisi B, Rief W, Treede RD; IASP Taskforce for the Classification of Chronic Pain. The IASP classification of cronic pain for ICD-11: chronic secondary musculoskeletal pain. *Pain* 2019 Jan;160(1):77-82.
11. Kuner R, Flor H. Structural plasticity and reorganisation in chronic pain. *Nat Rev Neurosci* 2016 Dec 15;18(1):20-30.
12. Kuner R. Central mechanism of pathological pain. *Nat Med* 2010 Nov;16(11):1258-66.
13. Kandel, E.R., Schwartz, J.H., Jessell, T.M., 2000. *Principles of Neural Science*. McGrawHill Professional Publishing, New York.
14. Smallwood RF, Laird AR, Ramage AE, Parkinson AL, Lewis J, Clauw DJ, Williams DA, Schmidt-Wilcke T, Farrell MJ, Eickhoff SB, Robin DA. Structural brain anomalies and chronic pain: a quantitative meta-analysis of gray matter volume. *J Pain* 2013 Jul;14(7):663-75.
15. Apkarian AV, Sosa Y, Sonty S, Levy RM, Harden RN, Parrish TB, Gitelman DR. Chronic back pain is associated with decreased prefrontal and thalamic gray matter density. *J Neurosci* 2004 Nov 17;24(46):10410-5.
16. Wilcox SL, Gustin SM, Macey PM, Peck CC, Murray GM, Henderson LA. Anatomical changes at the level of the primary synapse in neuropathic pain: evidence from the spinal trigeminal nucleus. *J Neurosci* 2015 Feb 11;35(6):2508-15.

17. Cauda F, Palermo S, Costa T, Torta R, Duca S, Vercelli U, Geminiani G, Torta DM. Gray matter alterations in chronic pain: a network-oriented meta-analytic approach. *Neuroimage Clin* 2014 Apr 16;4:676-86.
18. Li X, Hu L. The role of stress regulation on neural plasticity in pain chronification. *Neural Plast* 2016;2016:6402942.
19. McEwen BS. Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. *Physiol Rev* 2007 Jul;87(3):873-904.
20. Lupien SJ, McEwen BS, Gunnar MR, Heim C. Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nat Rev Neurosci* 2009 Jun;10(6):434-45.
21. Ji RR, Berta T, Nedergaard M. Glia and pain: is chronic pain a gliopathy? *Pain* 2013 Dec;154 Suppl 1(0 1):S10-28.
22. Maixner W, Fillingim RB, Williams DA, Smith SB, Slade GD. *J Pain*. 2016 Sep;17(9 Suppl):T93-T107.
23. Neblett R, Cohen H, Choi Y, Hartzell MM, Williams M, Mayer TG, Gatchel RJ. The Central Sensitization Inventory (CSI): establishing clinically significant values for identifying central sensitivity syndromes in an outpatient chronic pain sample. *J Pain* 2013 May;14(5):438-45.
24. Yunus MB. Central sensitivity syndromes: a new paradigm and group nosology for fibromyalgia and overlapping conditions, and the related issue of disease versus illness. *Semin Arthritis Rheum* 2008 Jun;37(6):339-52.
25. Bialosky JE, Bishop MD, Robinson ME, Zeppieri G Jr, George SZ. Spinal manipulative therapy has an immediate effect on thermal pain sensitivity in people with low back pain: a randomized controlled trial. *Phys Ther* 2009 Dec;89(12):1292-303.

26. den Boer C, Dries L, Terluin B, van der Wouden JC, Blankenstein AH, van Wilgen CP, Lucassen P, van der Horst HE. Central sensitization in chronic pain and medically unexplained symptom research: a systematic review of definitions, operationalizations and measurement instruments. *J Psychosom Res* 2019 Feb;117:32-40.
27. Brown M, Dean S, Hay-Smith EJ, Taylor W, Baxter GD. Musculoskeletal pain and treatment choice: an exploration of illness perceptions and choices of conventional or complementary therapies. *Disabil Rehabil* 2010;32(20):1645-57.
28. Sillevs R, Cleland J, Hellman M, Beekhuizen K. Immediate effects of a thoracic spine thrust manipulation on the autonomic nervous system: a randomized clinical trial. *J Man Manip Ther* 2010 Dec;18(4):181-90.
29. Bergmann TF. Short lever, specific contact articular chiropractic technique. *J Manipulative Physiol Ther* 1992 Nov-Dec;15(9):591-5.
30. Plaza-Manzano G, Molina-Ortega F, Lomas-Vega R, Martínez-Amat A, Achalandabaso A, Hita-Contreras F. Changes in biochemical markers of pain perception and stress response after spinal manipulation. *Orthop Sports Phys Ther* 2014 Apr;44(4):231-9.
31. Bialosky JE, Bishop MD, Price DD, Robinson ME, George SZ. The mechanisms of manual therapy in the treatment of musculoskeletal pain: a comprehensive model. *Man Ther* 2009;14:531-538.
32. Sterling M, Jull G, Wright A. Cervical mobilisation: concurrent effects on pain, sympathetic nervous system activity and motor activity. *Man Ther* 2001;6:72-81.
33. Vicenzino B, Collins D, Benson H, Wright A. An investigation of the interrelationship between manipulative therapy-induced hypoalgesia and sympathoexcitation. *J Manipulative Physiol Ther* 1998;21:448-453.

34. Kaptchuk TJ. The placebo effect in alternative medicine. Can the performance of a healing ritual have clinical significance? *Ann Intern Med* 2002 Jun 4;136(11):817-25.
35. Xia T, Long CR, Vining RD, Gudavalli MR, DeVocht JW, Kawchuk GN, Wilder DG, Goertz CM. Association of lumbar spine stiffness and flexion-relaxation phenomenon with patient-reported outcomes in adults with chronic low back pain – a single-arm clinical trial investigating the effects of thrust spinal manipulation. *BMC Complement Altern Med* 2017 Jun 9;17(1):303.
36. Potter L, McCarthy C, Oldham J. Physiological effects of spinal manipulation: a review of proposed theories. *Phys Ther Rev* 2005;10(3):163–70.
37. Welch A, Boone R. Sympathetic and parasympathetic responses to specific diversified adjustments to chiropractic vertebral subluxations of the cervical and thoracic spine. *J Chiropr Med* 2008 Sep;7(3):86-93.
38. Budgell B, Polus B. The effects of thoracic manipulation on heart rate variability: a controlled crossover trial. *J Manipulative Physiol Ther* 2006 Oct;29(8):603-10.
39. Fejer R, Kyvik KO, Hartvigsen J. The prevalence of neck pain in the world population: a systematic critical review of the literature. *Eur Spine J* 2006 Jun;15(6):834-48.
40. Gummesson C, Isacsson SO, Isacsson AH, Andersson HI, Ektor-Andersen J, Ostergren PO, Hanson B; Malmö Shoulder-Neck Study group. The transition of reported pain in different body regions—a one-year follow-up study. *BMC Musculoskelet Disord* 2006 Feb 23;7:17.
41. Bracht MA, Coan ACB, Yahya A, Dos Santos MJ. Effects of cervical manipulation on pain, grip force control, and upper extremity muscle activity: a randomized controlled trial. *J Man Manip Ther* 2018 May;26(2):78-88.

42. Childs JD, Cleland JA, Elliott JM, Teyhen DS, Wainner RS, Whitman JM, Sopky BJ, Godges JJ, Flynn TW; American Physical Therapy Association. Neck pain: clinical practice guidelines linked to the International Classification of Functioning, Disability, and Health from the Orthopedic Section of the American Physical Therapy Association. *J Orthop Sports Phys Ther* 2008 Sep;38(9):A1-A34.
43. Merskey H. The taxonomy of pain. *Med Clin North Am* 2007 Jan;91(1):13-20, vii.
44. Salom-Moreno J, Ortega-Santiago R, Cleland JA, Palacios-Ceña M, Truyols-Domínguez S, Fernández-de-las-Peñas C. Immediate changes in neck pain intensity and widespread pressure pain sensitivity in patients with bilateral chronic mechanical neck pain: a randomized controlled trial of thoracic thrust manipulation vs non thrust-mobilization. *J Manipulative Physiol Ther* 2014 Jun;37(5):312-9.
45. Puntumetakul R, Suvarnnato T, Werasirirat P, Uthaikhup S, Yamauchi J, Boucaut R. Acute effects of single and multiple level thoracic manipulations on chronic mechanical neck pain: a randomized controlled trial. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2015 Jan 12;11:137-44.
46. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R, Michaud C, Ezzati M, Shibuya K, Salomon JA, Abdalla S, Aboyans V, Abraham J, Ackerman I, Aggarwal R, Ahn SY, Ali MK, Alvarado M, Anderson HR, Anderson LM, Andrews KG, Atkinson C, Baddour LM, Bahalim AN, Barker-Collo S, Barrero LH, Bartels DH, Basáñez MG, Baxter A, Bell ML, Benjamin EJ, Bennett D, Bernabé E, Bhalla K, Bhandari B, Bikbov B, Bin Abdulhak A, Birbeck G, Black JA, Blencowe H, Blore JD, Blyth F, Bolliger I, Bonaventure A, Boufous S, Bourne R, Boussinesq M, Braithwaite T, Brayne C, Bridgett L, Brooker S, Brooks P, Brugha TS, Bryan-Hancock C, Bucello C, Buchbinder R, Buckle G, Budke CM, Burch M, Burney P, Burstein R, Calabria B, Campbell B, Canter CE, Carabin H, Carapetis J, Carmona L, Cella C, Charlson F, Chen H, Cheng AT, Chou D, Chugh SS, Coffeng LE, Colan SD, Colquhoun S, Colson KE, Condon J, Connor MD, Cooper LT, Corriere M, Cortinovis M, de Vaccaro KC, Couser W, Cowie BC, Criqui MH, Cross M, Dabhadkar KC, Dahiya M, Dahodwala N, Damsere-Derry J, Danaei G, Davis A, De Leo D, Degenhardt L, Dellavalle R, Delossantos A, Denenberg J, Derrett S, Des Jarlais DC, Dharmaratne SD, Dherani M, Diaz-Torne C, Dolk H, Dorsey ER, Driscoll T, Duber

H, Ebel B, Edmond K, Elbaz A, Ali SE, Erskine H, Erwin PJ, Espindola P, Ewoigbokhan SE, Farzadfar F, Feigin V, Felson DT, Ferrari A, Ferri CP, Fèvre EM, Finucane MM, Flaxman S, Flood L, Foreman K, Forouzanfar MH, Fowkes FG, Franklin R, Fransen M, Freeman MK, Gabbe BJ, Gabriel SE, Gakidou E, Ganatra HA, Garcia B, Gaspari F, Gillum RF, Gmel G, Gosselin R, Grainger R, Groeger J, Guillemin F, Gunnell D, Gupta R, Haagsma J, Hagan H, Halasa YA, Hall W, Haring D, Haro JM, Harrison JE, Havmoeller R, Hay RJ, Higashi H, Hill C, Hoen B, Hoffman H, Hotez PJ, Hoy D, Huang JJ, Ibeanusi SE, Jacobsen KH, James SL, Jarvis D, Jasrasaria R, Jayaraman S, Johns N, Jonas JB, Karthikeyan G, Kassebaum N, Kawakami N, Keren A, Khoo JP, King CH, Knowlton LM, Kobusingye O, Koranteng A, Krishnamurthi R, Lalloo R, Laslett LL, Lathlean T, Leasher JL, Lee YY, Leigh J, Lim SS, Limb E, Lin JK, Lipnick M, Lipshultz SE, Liu W, Loane M, Ohno SL, Lyons R, Ma J, Mabweijano J, MacIntyre MF, Malekzadeh R, Mallinger L, Manivannan S, Marcenes W, March L, Margolis DJ, Marks GB, Marks R, Matsumori A, Matzopoulos R, Mayosi BM, McAnulty JH, McDermott MM, McGill N, McGrath J, Medina-Mora ME, Meltzer M, Mensah GA, Merriman TR, Meyer AC, Miglioli V, Miller M, Miller TR, Mitchell PB, Mocumbi AO, Moffitt TE, Mokdad AA, Monasta L, Montico M, Moradi-Lakeh M, Moran A, Morawska L, Mori R, Murdoch ME, Mwaniki MK, Naidoo K, Nair MN, Naldi L, Narayan KM, Nelson PK, Nelson RG, Nevitt MC, Newton CR, Nolte S, Norman P, Norman R, O'Donnell M, O'Hanlon S, Olives C, Omer SB, Ortblad K, Osborne R, Ozgediz D, Page A, Pahari B, Pandian JD, Rivero AP, Patten SB, Pearce N, Padilla RP, Perez-Ruiz F, Perico N, Pesudovs K, Phillips D, Phillips MR, Pierce K, Pion S, Polanczyk GV, Polinder S, Pope CA 3rd, Popova S, Porrini E, Pourmalek F, Prince M, Pullan RL, Ramaiah KD, Ranganathan D, Razavi H, Regan M, Rehm JT, Rein DB, Remuzzi G, Richardson K, Rivara FP, Roberts T, Robinson C, De Leòn FR, Ronfani L, Room R, Rosenfeld LC, Rushton L, Sacco RL, Saha S, Sampson U, Sanchez-Riera L, Sanman E, Schwebel DC, Scott JG, Segui-Gomez M, Shahraz S, Shepard DS, Shin H, Shivaakoti R, Singh D, Singh GM, Singh JA, Singleton J, Sleet DA, Sliwa K, Smith E, Smith JL, Stapelberg NJ, Steer A, Steiner T, Stolk WA, Stovner LJ, Sudfeld C, Syed S, Tamburlini G, Tavakkoli M, Taylor HR, Taylor JA, Taylor WJ, Thomas B, Thomson WM, Thurston GD, Tleyjeh IM, Tonelli M, Towbin JA, Truelsen T, Tsilimbaris MK, Ubeda C, Undurraga EA, van der Werf MJ, van Os J, Vavilala MS, Venketasubramanian N, Wang M, Wang W, Watt K, Weatherall DJ, Weinstock MA, Weintraub R, Weisskopf MG, Weissman MM, White RA, Whiteford H, Wiersma ST, Wilkinson JD, Williams HC, Williams SR, Witt E, Wolfe F, Woolf AD, Wulf S, Yeh PH, Zaidi

- AK, Zheng ZJ, Zonies D, Lopez AD, Murray CJ, AlMazroa MA, Memish ZA. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012 Dec 15;380(9859):2163-96.
47. Senna MK, Machaly SA. Does maintained spinal manipulation therapy for chronic nonspecific low back pain result in better long-term outcome? *Spine (Phila Pa 1976)* 2011 Aug 15;36(18):1427-37.
 48. Airaksinen O, Brox JJ, Cedraschi C, Hildebrandt J, Klaber-Moffett J, Kovacs F, Mannion AF, Reis S, Staal JB, Ursin H, Zanoli G; COST B13 Working Group on Guidelines for Chronic Low Back Pain. Chapter 4. European guidelines for the management of chronic nonspecific low back pain. *Eur Spine J* 2006 Mar;15 Suppl 2(Suppl 2):S192-300.
 49. Luo X, Pietrobon R, Sun SX, Liu GG, Hey L. Estimates and patterns of direct health care expenditures among individuals with back pain in the United States. *Spine (Phila Pa 1976)* 2004 Jan 1;29(1):79-86.
 50. da C Menezes Costa L, Maher CG, Hancock MJ, McAuley JH, Herbert RD, Costa LO. The prognosis of acute and persistent low-back pain: a meta-analysis. *CMAJ* 2012 Aug 7;184(11):E613-24.
 51. Diers M, Koeppe C, Diesch E, Stolle AM, Hölzl R, Schiltenswolf M, van Ackern K, Flor H. Central processing of acute muscle pain in chronic low back pain patients: an EEG mapping study. *J Clin Neurophysiol* 2007;24:76–83.
 52. O'Neill S, Manniche C, Graven-Nielsen T, Arendt-Nielsen L. Generalized deep-tissue hyperalgesia in patients with chronic lowback pain. *Eur J Pain* 2007;11:415–420.
 53. Giesecke T, Gracely RH, Grant MA, Nachemson A, Petzke F, Williams DA, Clauw DJ. Evidence of augmented central pain processing in idiopathic chronic low back pain. *Arthritis Rheum* 2004;50:613–623.

54. Bond BM, Kinslow CD, Yoder AW, Liu W. Effects of spinal manipulative therapy on mechanical pain sensitivity in patients with chronic nonspecific low back pain: a pilot randomized, controlled trial. *J Man Manip Ther* 2020 Feb;28(1):15-27.
55. de Oliveira RF, Liebano RE, Costa Lda C, Rissato LL, Costa LO. Immediate effects of region-specific and non-region-specific spinal manipulative therapy in patients with chronic low back pain: a randomized controlled trial. *Phys Ther* 2013;93(6):748–756.
56. Pagé I, Descarreaux M. Effects of spinal manipulative therapy biomechanical parameters on clinical and biomechanical outcomes of participants with chronic thoracic pain: a randomized controlled experimental trial. *BMC Musculoskelet Disord* 2019 Jan 18;20(1):29.
57. Bautista-Aguirre F, Oliva-Pascual-Vaca Á, Heredia-Rizo AM, Boscá-Gandía JJ, Ricard F, Rodríguez-Blanco C. Effect of cervical vs. thoracic spinal manipulation on peripheral neural features and grip strength in subjects with chronic mechanical neck pain: a randomized controlled trial. *Eur J Phys Rehabil Med* 2017 Jun;53(3):333-341.
58. Lopez-Lopez A, Alonso Perez JL, González Gutierrez JL, La Touche R, Lerma Lara S, Izquierdo H, Fernández-Carnero J. Mobilization versus manipulation versus sustain apophyseal natural glide techniques and interaction with psychological factors for patients with chronic neck pain: a randomized controlled trial. *Eur J Phys Rehabil Med* 2015 Apr;51(2):121-32.
59. Izquierdo Pérez H, Alonso Perez JL, Gil Martinez A, La Touche R, Lerma-Lara S, Commeaux Gonzalez N, Arribas Perez H, Bishop MD, Fernández-Carnero J. Is one better than another?: A randomized clinical trial of manual therapy for patients with chronic neck pain. *Man Ther* 2014 Jun;19(3):215-21.

60. Saavedra-Hernández M, Arroyo-Morales M, Cantarero-Villanueva I, Fernández-Lao C, Castro-Sánchez AM, Puentedura EJ, Fernández-de-las-Peñas C. Short-term effects of spinal thrust joint manipulation in patients with chronic neck pain: a randomized clinical trial. *Clin Rehabil* 2013 Jun;27(6):504-12.
61. Evans R, Bronfort G, Schulz C, Maiers M, Bracha Y, Svendsen K, Grimm R, Garvey T, Transfeldt E. Supervised exercise with and without spinal manipulation performs similarly and better than home exercise for chronic neck pain: a randomized controlled trial. *Spine (Phila Pa 1976)* 2012 May 15;37(11):903-14.
62. Martínez-Segura R, De-la-Llave-Rincón AI, Ortega-Santiago R, Cleland JA, Fernández-de-Las-Peñas C. Immediate changes in widespread pressure pain sensitivity, neck pain, and cervical range of motion after cervical or thoracic thrust manipulation in patients with bilateral chronic mechanical neck pain: a randomized clinical trial. *J Orthop Sports Phys Ther* 2012 Sep;42(9):806-14.
63. Sillevs R, Cleland J. Immediate effects of the audible pop from a thoracic spine thrust manipulation on the autonomic nervous system and pain: a secondary analysis of a randomized clinical trial. *J Manipulative Physiol Ther* 2011 Jan;34(1):37-45.
64. Bicalho E, Setti JA, Macagnan J, Cano JL, Manffra EF. Immediate effects of a high-velocity spine manipulation in paraspinal muscles activity of nonspecific chronic low-back pain subjects. *Man Ther* 2010 Oct;15(5):469-75.
65. Lallane K, Lafond D, Descarreaux M. Modulation of the flexion-relaxation response by spinal manipulative therapy: a control group study. *J Manipulative Physiol Ther* 2009 Mar-Apr;32(3):203-9.
66. Foster NE, Anema JR, Cherkin D, Chou R, Cohen SP, Gross DP, Ferreira PH, Fritz JM, Koes BW, Peul W, Turner JA, Maher CG; Lancet Low Back Pain Series Working Group. Prevention and treatment of low back pain: evidence, challenges, and promising directions. *Lancet* 2018 Jun 9;391(10137):2368-2383.

67. Gross AR, Hoving JL, Haines TA, Goldsmith CH, Kay T, Aker P, Bronfort G; Cervical overview group. Manipulation and mobilisation for mechanical neck disorders. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(1):CD004249.
68. Walker MJ, Boyles RE, Young BA, Strunce JB, Garber MB, Whitman JM, Deyle G, Wainner RS. The effectiveness of manual physical therapy and exercise for mechanical neck pain: a randomized clinical trial. *Spine (Phila Pa 1976)* 2008;33:2371–8.
69. Paungmali A, O’Leary S, Souvlis T, Vicenzino B. Hypoalgesic and sympathoexcitatory effects of mobilization with movement for lateral epicondylalgia. *Phys Ther* 2003;83:374-83.
70. Hall T, Chan HT, Christensen L, Odenthal B, Wells C, Robinson K. Efficacy of a C1-C2 self-sustained natural apophyseal glide (SNAG) in the management of cervicogenic headache. *J Orthop Sports Phys Ther* 2007;37:100-7.
71. Gross A, Miller J, D’Sylva J, Burnie SJ, Goldsmith CH, Graham N. Manipulation or mobilisation for neck pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD004249.
72. Mulligan BR. *Manual therapy, NAGS, SNAGS, MWMs etc.* 4th ed. Wellington: Huthcheson Bowman and Stewart Ltd; 1999.
73. Spielberger CD, Gorsuch R, Lushene R. *Manual for the state-trait anxiety inventory.* Palo Alto (Calif): Consulting Psychologist Press, 1970.
74. Carroll LJ, Holm LW, Hogg-Johnson S, Côté P, Cassidy JD, Haldeman S, Nordin M, Hurwitz EL, Carragee EJ, van der Velde G, Peloso PM, Guzman J; Bone and Joint Decade 2000-2010 Task Force on Neck Pain and Its Associated Disorders. Course and prognostic factors for neck pain in whiplash-associated disorders (WAD): results of the Bone and Joint Decade 2000-2010 Task Force on Neck Pain and Its Associated Disorders. *Spine (Phila Pa 1976)* 2008 Feb 15;33(4 Suppl):S83-92.

75. Hill JC, Lewis M, Sim J, Hay EM, Dziedzic K. Predictors of poor outcome in patients with neck pain treated by physical therapy. *Clin J Pain* 2007;23:683-90.
76. Buitenhuis J, de Jong PJ. Fear avoidance and illness beliefs in post-traumatic neck pain. *Spine (Phila Pa 1976)* 2011;36 S238-S43.
77. García Campayo J, Rodero B, Alda M, Sobradie N, Montero J, Moreno S. Validacò de la versió espanyola de la Escala de Catastrofización ante el dolor en la fibromialgia. *Medicina Clinica* 2008;131:487-92.
78. Miller RP, Kori SH, Todd DD. The Tampa Scale. Unpublished report, Tampa, FL, 1991.
79. Cross KM, Kuenze C, Grindstaff TL, Hertel J. Thoracic spine thrust manipulation improves pain, range of motion, and self-reported function in patients with mechanical neck pain: a systematic review. *J Orthop Sports Phys Ther* 2011;41: 633-42.
80. Huisman PA, Speksnijder CM, de Wijer A. The effect of thoracic spine manipulation on pain and disability in patients with non-specific neck pain: a systematic review. *Disabil Rehabil* 2013;35:1677-85.
81. Curatolo M, Petersen-Felix S, Arendt-Nielsen L. Sensory assessment of regional analgesia in humans: a review of methods and applications. *Anesthesiology* 2000;93(6):1517–30.
82. Julius D, Basbaum AI. Molecular mechanisms of nociception. *Nature* 2001;413(6852):203–10.
83. Takahashi K, Taguchi T, Itoh K, Okada K, Kawakita K, Mizumura K. Influence of surface anesthesia on the pressure pain threshold measured with different-sized probes. *Somatosens Mot Res* 2005;22(4):299–305.

84. Mansila-Ferragut P, Fernández-de-las-Peñas C, Albuquerque- Sendín F, Cleland JA, Boscá-Gandía JJ. Immediate effects of atlanto-occipital joint manipulation on active mouth opening and pressure pain sensitivity in women with mechanical neck pain. *J Manipulative Physiol Ther* 2009;32:101-6.
85. Sahin N, Muslumanoglu L, Karatas O, Cakmak A, Ozcan E, Berker E. Evaluation of sympathetic response in cases with failed back surgery syndrome. *Agri* 2009;21:10-5.
86. Di Franco M, Iannuccelli C, Alessandri C, Paradiso M, Riccieri V, Libri F, Valesini G. Autonomic dysfunction and neuropeptide Y in fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27(5 Suppl 56):S75-8.
87. Gibbons P, Gosling C, Holmes M. Short-term effects of cervical manipulation on edge light pupil cycle time: a pilot study. *J Manipulative Physiol Ther* 2000;23:465-9.
88. Bertinotti L, Pietrini U, Del Rosso A, Casale R, Colangelo N, Zoppi M, Matucci-Cerinic M. The use of pupillometry in joint and connective tissue diseases. *N Y Acad Sci* 2002;966:446-55.
89. Clark BC, Goss DA Jr, Walkowski S, Hoffman RL, Ross A, Thomas JS. Neurophysiologic effects of spinal manipulation in patients with chronic low back pain. *BMC Musculoskelet Disord* 2011 Jul 22;12:170.
90. Brodeur R. The audible release associated with joint manipulation. *J Manipulative Physiol Ther* 1995 Mar-Apr;18(3):155-64.
91. Cramer GD, Ross K, Pocius J, Cantu JA, Laptook E, Fergus M, Gregerson D, Selby S, Raju PK. Evaluating the relationship among cavitation, zygapophyseal joint gapping, and spinal manipulation: an exploratory case series. *J Manipulative Physiol Ther* 2011 Jan;34(1):2-14.

92. Flynn T, Fritz J, Wainner R, Wainner J. The audible pop is not necessary for successful spinal high-velocity thrust manipulation in individuals with low back pain. *Arch Phys Med Rehabil* 2003;84:1057-60.
93. Flynn T, Childs JD, Fritz J. The audible pop from high-velocity thrust manipulation and outcome in individuals with low back pain. *J Manipulative Physiol Ther* 2006;29:40-5.
94. Cleland JA, Flynn TW, Childs JD, Eberhart S. The audible pop from thoracic spine thrust manipulation and its relation to short-term outcomes in patients with neck pain. *J Man Manip Ther* 2007;15(3):143-54.
95. Bialosky JE, George SZ, Horn ME, Price DD, Staud R, Robinson ME. Spinal manipulative therapy-specific changes in pain sensitivity in individuals with low back pain (NCT01168999). *J Pain* 2014 Feb;15(2):136-48.
96. Millan M, Leboeuf-Yde C, Budgell B, Amorim MA. The effect of spinal manipulative therapy on experimentally induced pain: a systematic literature review. *Chiropr Man Therap* 2012;20(1):26.
97. Coronado RA, Gay CW, Bialosky JE, Carnaby GD, Bishop MD, George SZ. Changes in pain sensitivity following spinal manipulation: a systematic review and meta-analysis. *J electromyogr kinesiol* 2012;22(5):752–767.
98. Dishman JD, Cunningham BM, Burke J. Comparison of tibial nerve H-reflex excitability after cervical and lumbar spine manipulation. *J Manipulative Physiol Ther* 2002 Jun;25(5):318-25.
99. Floyd WF, Silver PH. Function of erectores spinae in flexion of the trunk. *Lancet* 1951;1:133-4.

100. Sarti MA, Lisón JF, Monfort M, Fuster MA. Response of the flexion-relaxation phenomenon relative to the lumbar motion to load and speed. *Spine* 2001;26 (18):E421-6.
101. Colloca CJ, Hinrichs RN. The biomechanical and clinical significance of the lumbar erector spinae flexion-relaxation phenomenon: a review of literature. *Journal of Manipulative and Physiological Therapeutics* 2005;28(8):623-31.
102. Neblett R, Mayer TG, Gatchel RJ, Keeley J, Proctor T, Anagnostis C. Quantifying the lumbar flexion-relaxation phenomenon. *Spine* 2003;28(13):1435-46.
103. Demoulin C, Crielaard J, Vanderthommen M. Spinal muscle evaluation in healthy individuals and low-back pain patients: a literature review. *Joint Bone Spine* 2006;74:9-13.
104. Marshal P, Murphy B. Changes in the flexion relaxation response following an exercise intervention. *Spine* 2006a;31(23):E877-83.
105. Suter E, McMorland G, Herzog W, Bray R. Decrease in quadriceps inhibition after sacroiliac joint manipulation in patients with anterior knee pain. *J Manipulative Physiol Ther* 1999 Mar-Apr;22(3):149-53.
106. Grindstaff TL, Hertel J, Beazell JR, Magrum EM, Ingersoll CD. Effects of lumbopelvic joint manipulation on quadriceps activation and strength in healthy individuals. *Man Ther* 2009 Aug;14(4):415-20.
107. Suter E, McMorland G, Herzog W, Bray R. Conservative lower back treatment reduces inhibition in knee-extensor muscles: a randomized controlled trial. *J Manipulative Physiol Ther* 2000 Feb;23(2):76-80.

108. Herzog W, Conway PJ, Zhang YT, Gál J, Guimaraes AC. Reflex responses associated with manipulative treatments on the thoracic spine: a pilot study. *J Manipulative Physiol Ther* 1995 May;18(4):233-6.
109. Fryer G, Morris T, Gibbons P. Paraspinal muscles and intervertebral dysfunction.: part one. *J Manipulative Physiol Ther* 2004 May;27(4):267-74.
110. Lehman GJ, McGill SM. Spinal manipulation causes variable spine kinematic and trunk muscles electromyographic responses. *Clinical Biomechanics* 2001;16(4):293-9.
111. Lehman GJ, Vernon H, McGill SM. Effects of a mechanical pain stimulus on erector spinae activity before and after a spinal manipulation in patients with back pain: a preliminary investigation. *Journal of Manipulative and Physiological Therapeutics* 2001;24(6):402-6.
112. Devotch JW, Pickar JG, Wilder DG. Spinal manipulation alters electromyographic activity of paraspinal muscles: a descriptive study. *Journal of Manipulative and Physiological Therapeutics* 2005;28(7):465-571.
113. Fernández-de-las-Peñas C, Alonso-Blanco C, Cleland JA, Rodríguez-Blanco C, Albuquerque-Sendín F. Changes in pressure pain thresholds over C5-C6 zygapophyseal joint after a cervicothoracic junction manipulation in healthy subjects. *J Manipulative Physiol Ther* 2008;31:332-337.
114. Fernández-de-las-Peñas C, Pérez-de-Heredia M, Brea-Rivero M, Miangolarra-Page JC. Immediate effects on pressure pain threshold following a single cervical spine manipulation in healthy subjects. *J Orthop Sports Phys Ther* 2007;37:325-329.
115. Mansilla-Ferragut P, Fernández-de-las-Peñas C, Albuquerque-Sendín F, Cleland JA, Bosca-Gandía JJ. Immediate effects of atlanto-occipital joint manipulation on active mouth opening and pressure pain sensitivity in women with mechanical neck pain. *J Manipulative Physiol Ther* 2009;32:101-106.

116. Vicenzino B, Collins D, Wright A. The initial effects of a cervical spine manipulative physiotherapy treatment on the pain and dysfunction of lateral epicondylalgia. *Pain* 1996;68:69-74.
117. Skyba DA, Radhakrishnan R, Rohlwing JJ, Wright A, Sluka KA. Joint manipulation reduces hyperalgesia by activation of monoamine receptors but not opioid or GABA receptors in the spinal cord. *Pain* 2003;106:159-168.
118. Souvlis T, Vicenzino B, Wright A. Neuro-physiological effects of spinal manual therapy. In: Boyling JD, Jull GA, eds. *Grievess' Modern Manual Therapy: The Vertebral Column*. 3rd ed. Edinburgh, UK: Churchill Livingstone; 2004:367-379.
119. Wright A. Pain-relieving effects of cervical manual therapy. In: Grant R, ed. *Physical Therapy of the Cervical and Thoracic Spine*. New York, NY: Churchill Livingstone; 2002:217-238.
120. Fernández-Carnero J, Cleland JA, La Touche Arbizu R. Examination of motor and hypoalgesic effects of cervical vs thoracic spine manipulation in patients with lateral epicondylalgia: a clinical trial. *J Manipulative Physiol Ther* 2011;34:432-440.
121. Fernández-de-las-Peñas C, Cleland JA and Glynn P. Spinal manipulative therapy: from research to clinical practice. *Crit Rev Phys Rehabil Med* 2008; 20: 39–53.
122. Vernon H and Mior S. The Neck Disability Index: a study of reliability and validity. *J Manipulative Physiol Ther* 1991; 14: 409–415.
123. Chien A, Sterling M. Sensory hypoaesthesia is a feature of chronic whiplash but not chronic idiopathic neck pain. *Man ther* 2010;15:48- 53.
124. Javanshir K, Ortega-Santiago R, Mohseni-Bandpei MA, Miangolarra-Page JC, Fernández-de-Las-Peñas C. Exploration of somatosensory impairments in subjects with mechanical idiopathic neck pain: a preliminary study. *J Manipulative physiol ther* 2010;33:493-9.

125. Dorrón SL, Losco BE, Drummond PD, Walker BF. Effect of lumbar spinal manipulation on local and remote pressure pain threshold and pinprick sensitivity in asymptomatic individuals: a randomised trial. *Chiropr Man Therap* 2016 Dec 5;24:47.
126. Gay CW, Robinson ME, George SZ, Perlstein WM, Bishop MD. Immediate changes after manual therapy in resting-state functional connectivity as measured by functional magnetic resonance imaging in participants with induced low back pain. *J Manipulative Physiol Ther* 2014 Nov-Dec;37(9):614-27.
127. Uthaikhup S, Paungmali A, Pirunsan U. Validation of Thai versions of the Neck Disability Index and Neck Pain and Disability Scale in patients with neck pain. *Spine* 2011;36(21):E1415–E1421.
128. Suvarnnato T, Puntumetakul R, Kaber D, Boucaut R, Boonphakob Y, Arayawichanon P, Chatchawan U. The effects of thoracic manipulation versus mobilization for chronic neck pain: a pilot randomized controlled study. *J Phys Ther Sci* 2013;25(7):865–871.
129. Bialosky JE, Bishop MD, George SZ, Robinson ME. Placebo response to manual therapy: something out of nothing? *J Man Manip Ther* 2011;19(1): 11–19.
130. Nougrou F, Dugas C, Deslauriers C, Pagé I, Descarreaux M. Physiological responses to spinal manipulation therapy: investigation of the relationship between electromyographic responses and peak force. *J Manipulative Physiol Ther* 2013 Nov-Dec;36(9):557-63. doi: 10.1016/j.jmpt.2013.08.006.
131. Pagé I, Nougrou F, Dugas C, Descarreaux M. The effect of spinal manipulation impulse duration on spine neuromechanical responses. *J Can Chiropr Assoc* 2014;58(2):141–8.
132. Nougrou F, Dugas C, Loranger M, Page I, Descarreaux M. The role of preload forces in spinal manipulation: experimental investigation of kinematic and electromyographic responses in healthy adults. *J Manip Physiol Ther* 2014;37(5):287–93.

133. Nougrou F, Page I, Loranger M, Dugas C, Descarreaux M. Neuromechanical response to spinal manipulation therapy: effects of a constant rate of force application. *BMC Complement Altern Med* 2016;16(1):161.
134. Snodgrass SJ, Rivett DA, Sterling M, Vicenzino B. Dose optimization for spinal treatment effectiveness: a randomized controlled trial investigating the effects of high and low mobilization forces in patients with neck pain. *J Orthop Sports Phys Ther* 2014;44(3):141-52.
135. Coulter ID, Crawford C, Vernon H, Hurwitz EL, Khorsan R, Booth MS, Herman PM. Manipulation and mobilization for treating chronic nonspecific neck pain: a systematic review and meta-analysis for an appropriateness Panel. *Pain Physician* 2019 Mar;22(2):E55-E70.
136. Pagani F, Curotti M, Vongher A, Arigò G, Pellegriti A, Maselli F, Testa M. Le “high velocity low amplitude techniques” nel trattamento del dolore vertebrale cronico muscoloscheletrico. *Scienza Riabilitativa*; 20(4):29-38.

APPENDICE

Articoli esclusi

TITOLO ARTICOLO	MOTIVO DELL'ESCLUSIONE
Kamali F, Zamanlou M, Ghanbari A, Alipour A, Bervis S. Comparison of manipulation and stabilization exercises in patients with sacroiliac joint dysfunction patients: A randomized clinical trial. J Bodyw Mov Ther 2019 Jan;23(1):177-182	Considera dolore di tipo sub acuto
Passmore SR, Johnson MG, Aloraini SM, Cooper S, Aziz M, Glazebrook CM. Impact of spinal manipulation on lower extremity motor control in lumbar spinal stenosis patients: a small-scale assessor-blind randomized clinical trial. J Manipulative Physiol Ther. 2019 Jan;42(1):23-33.	Non specifica lo stadio temporale del dolore Considera pazienti con età >65 anni
Schulz C, Evans R, Maiers M, Schulz K, Leininger B, Bronfort G. Spinal manipulative therapy and exercise for older adults with chronic low back pain: a randomized clinical trial. Chiropr Man Therap 2019 May 15;27:21.	Considera pazienti con età > 65 anni
Bracht MA, Coan ACB, Yahya A, Dos Santos MJ. Effects of cervical manipulation on pain, grip force control, and upper extremity muscle activity: a randomized controlled trial. J Man Manip Ther 2018 May;26(2):78-88.	Non specifica lo stadio temporale del dolore
Evans R, Haas M, Schulz C, Leininger B, Hanson L, Bronfort G. Spinal manipulation and exercise for low back pain in adolescents: a randomized trial. Pain 2018 Jul;159(7):1297-1307.	Considera pazienti con età < 18 anni
Nambi G, Kamal W, Es S, Joshi S, Trivedi P. Spinal manipulation plus laser therapy versus laser therapy alone in the treatment of chronic non-specific low back pain: a randomized controlled study. Eur J Phys Rehabil Med 2018 Dec;54(6):880-889.	Considera pazienti con età > 65 anni Aggiunge laser alla manipolazione
Kamali F, Sinaei E, Taherkhani E. Comparing spinal manipulation with and without Kinesio Taping in the treatment of chronic low back pain. J Bodyw Mov Ther 2018 Apr;22(2):540-545.	Aggiunge kinesio taping alle manipolazioni
Galindez-Ibarbengoetxea X, Setuain I, Ramírez-Velez R, Andersen LL, González-Izal M, Jauregi A, Izquierdo M. Short-term effects of manipulative treatment versus a therapeutic home exercise protocol for chronic cervical pain: a randomized clinical trial. J Back Musculoskelet Rehabil 2018 Feb 6;31(1):133-145.	Aggiunge trattamenti di mobilizzazione temporomandibolari al trattamento manipolativo

Xia T, Long CR, Gudavalli MR, Wilder DG, Vining RD, Rowell RM, Reed WR, DeVocht JW, Goertz CM, Owens EF Jr, Meeker WC. Similar effects of thrust and nonthrust spinal manipulation found in adults with subacute and chronic low back pain: a controlled trial with adaptive allocation. Spine (Phila Pa 1976) 2016 Jun;41(12):E702-9.	Considera dolore di tipo sub acuto
Hsu CY, Lee KH, Huang HC, Chang ZY, Chen HY, Yang TH. Manipulation therapy relieved pain more rapidly than acupuncture among lateral epicondylalgia (tennis elbow) patients: a randomized controlled trial with 8-week follow-up. Evid Based Complement Alternat Med 2016;2016:3079247. doi: 10.1155/2016/3079247.	Considera manipolazioni a distretti periferici
Xia T, Long CR, Gudavalli MR, Wilder DG, Vining RD, Rowell RM, Reed WR, DeVocht JW, Goertz CM, Owens EF Jr, Meeker WC. Similar effects of thrust and nonthrust spinal manipulation found in adults with subacute and chronic low back pain: a controlled trial with adaptive allocation. Spine (Phila Pa 1976) 2016 Jun;41(12):E702-9.	Considera dolore di tipo sub acuto
Castro-Sánchez AM, Lara-Palomo IC, Matarán-Peñarrocha GA, Fernández-de-Las-Peñas C, Saavedra-Hernández M, Cleland J, Aguilar-Ferrándiz ME. Short-term effectiveness of spinal manipulative therapy versus functional technique in patients with chronic nonspecific low back pain: a pragmatic randomized controlled trial. Spine J 2016 Mar;16(3):302-12.	Considera mobilizzazioni di tipo chiropratico
Maiers M, Hondras MA, Salsbury SA, Bronfort G, Evans R. What do patients value about spinal manipulation and home exercise for back-related leg pain? A qualitative study within a controlled clinical trial. Man Ther 2016 Dec;26:183-191.	Considera outcome non coerenti con la ricerca
Pagé I, Nougrou F, Descarreaux M. Neuromuscular response amplitude to mechanical stimulation using large-array surface electromyography in participants with and without chronic low back pain. J Electromyogr Kinesiol 2016 Apr;27:24-9.	Considera pazienti asintomatici
Espí-López GV, Rodríguez-Blanco C, Oliva-Pascual-Vaca A, Molina-Martínez F, Falla D. Do manual therapy techniques have a positive effect on quality of life in people with tension-type headache? A randomized controlled trial. Eur J Phys Rehabil Med 2016 Aug;52(4):447-56.	Considera pazienti affetti da tension-type headache

Petersen T, Christensen R, Juhl C. Predicting a clinically important outcome in patients with low back pain following McKenzie therapy or spinal manipulation: a stratified analysis in a randomized controlled trial. BMC Musculoskelet Disord 2015 Apr 1;16:74.	Analisi secondaria di un trial clinico
Moustafa IM, Diab AA. The addition of upper cervical manipulative therapy in the treatment of patients with fibromyalgia: a randomized controlled trial. Rheumatol Int 2015 Jul;35(7):1163-74.	Criteri di inclusione troppo specifici: pazienti con fibromialgia e rigidità c1-c2
Coronado RA, Bialosky JE, Bishop MD, Riley JL 3rd, Robinson ME, Michener LA, George SZ. The comparative effects of spinal and peripheral thrust manipulation and exercise on pain sensitivity and the relation to clinical outcome: a mechanistic trial using a shoulder pain model. J Orthop Sports Phys Ther 2015 Apr;45(4):252-64.	Considera manipolazioni a distretti periferici
Kardouni JR, Shaffer SW, Pidcoe PE, Finucane SD, Cheatham SA, Michener LA. Immediate changes in pressure pain sensitivity after thoracic spinal manipulative therapy in patients with subacromial impingement syndrome: a randomized controlled study. Man Ther 2015 Aug;20(4):540-6.	Considera dolore di tipo sub acuto
Dougherty PE, Karuza J, Dunn AS, Savino D, Katz P. Spinal manipulative therapy for chronic lower back pain in older veterans: a prospective, randomized, placebo-controlled trial. Geriatr Orthop Surg Rehabil 2014 Dec;5(4):154-64.	Considera pazienti con età > 65 anni
Dwyer L, Parkin-Smith GF, Brantingham JW, Korporeal C, Cassa TK, Globe G, Bonnefin D, Tong V. Manual and manipulative therapy in addition to rehabilitation for osteoarthritis of the knee: assessor-blind randomized pilot trial. J Manipulative Physiol Ther 2015 Jan;38(1):1-21.e2.	Considera una combinazione di manipolazioni e mobilizzazioni
Goertz CM, Xia T, Long CR, Vining RD, Pohlman KA, DeVocht JW, Gudavalli MR, Owens EF Jr, Meeker WC, Wilder DG. Effects of spinal manipulation on sensorimotor function in low back pain patients – a randomised controlled trial. Man Ther 2016 Feb;21:183-90.	Considera dolore di tipo acuto e sub acuto
Maiers M, Evans R, Hartvigsen J, Schulz C, Bronfort G. Adverse events among seniors receiving spinal manipulation and exercise in a randomized clinical trial. Man Ther 2015 Apr;20(2):335-41.	Considera pazienti con età > 65 anni Considera eventi avversi delle manipolazioni
Vavrek D, Haas M, Neradilek MB, Polissar N. Prediction of pain outcomes in a randomized controlled trial of dose-reponse of spinal manipulation for the care of chronic low back pain. BMC Musculoskelet Disord 2015 Aug 19;16:205.	Indaga fattori predittivi per gli outcome in pazienti che ricevono manipolazioni

Beltran-Alacreu H, López-de-Uralde-Villanueva I, Fernández-Carnero J, La Touche R. Manual therapy, therapeutic patient education, and therapeutic exercise, an effective multimodal treatment of nonspecific chronic neck pain: a randomized controlled trial. <i>Am J Phys Med Rehabil</i> 2015 Oct;94(10 Suppl 1):887-97.	Combina diversi trattamenti di terapia manuale oltre alle manipolazioni
Pires PF, Packer AC, Dibai-Filho AV, Rodrigues-Bigaton D. Immediate and short-term effects of upper thoracic manipulation on myoelectric activity of sternocleidomastoid muscles in young women with chronic neck pain: a randomized blind clinical trial. <i>J Manipulative Physiol Ther</i> 2015 Oct;38(8):555-63.	Considera un gruppo di soggetti troppo specifico
Paanalahti K, Holm LW, Nordin M, Asker M, Lyander J, Skillgate E. Adverse events after manual therapy among patients seeking care for neck and/or back pain: a randomized controlled trial. <i>BMC Musculoskelet Disord</i> 2014 Mar 12;15:77.	Considera eventi avversi delle manipolazioni
Espí-López GV, Gómez-Conesa A. Efficacy of manual and manipulative therapy in the perception of pain and cervical motion in patients with tension-type headache: a randomized, controlled clinical trial. <i>J Chiropr Med</i> 2014 Mar;13(1):4-13.	Considera pazienti affetti da tension-type headache
Peterson CK, Humphreys BK, Vollenweider R, Kressig M, Nussbaumer R. Outcomes for chronic neck and low back pain patients after manipulation under anesthesia: a prospective cohort study. <i>J Manipulative Physiol Ther</i> 2014 Jul-Aug;37(6):377-82.	Considera manipolazioni sotto anestesia
Maiers M, Bronfort G, Evans R, Hartvigsen J, Svendsen K, Bracha Y, Schulz C, Schulz K, Grimm R. Spinal manipulative therapy and exercise for seniors with chronic neck pain. <i>Spine J</i> 2014 Sep 1;14(9):1879-89.	Considera pazienti con età > 65 anni
Bronfort G, Hondras MA, Schulz CA, Evans RL, Long CR, Grimm R. Spinal manipulation and exercise with advice for subacute and chronic back-related leg pain: a trial with adaptive allocation. <i>Ann Intern Med</i> 2014 Sep 16;161(6):381-91.	Considera dolore di tipo sub acuto
De Oliveira RF, Liebano RE, Costa Lda C, Rissato LL, Costa LO. Immediate effects of region-specific and non-region-specific spinal manipulative therapy in patients with chronic low back pain: a randomized controlled trial. <i>Phys Ther</i> 2013 Jun;93(6):748-56	Considera pazienti con età > 65 anni

Kamali F, Shokri E. The effect of two manipulative therapy techniques and their outcome in patients with sacroiliac joint syndrome. J Bodyw Mov Ther 2012 Jan;16(1):29-35.	Considera dolore di tipo sub acuto
Peterson CD, Haas M, Gregory WT. A pilot randomized controlled trial comparing the efficacy of exercise, spinal manipulation, and neuro emotional technique for the treatment of pregnancy-related low back pain. Chiropr Man Therap 2012 Jun 13;20(1):18.	Considera dolore di tipo acuto in gravidanza
Balthazard P, de Goumoens P, Rivier G, Demeulenaere P, Ballabeni P, Dériaz O. Manual therapy followed by specific active exercises versus a placebo followed by specific active exercises on the improvement of functional disability in patients with chronic non specific low back pain: a randomized controlled trial. BMC Musculoskelet Disord 2012 Aug 28;13:162.	Considera una combinazione di manipolazioni e mobilizzazioni
Clark BC, Goss DA Jr, Walkowski S, Hoffman RL, Ross A, Thomas JS. Neurophysiologic effects of spinal manipulation in patients with chronic low back pain. BMC Musculoskelet Disord 2011 Jul 22;12:170.	Considera pazienti asintomatici
Martel J, Dugas C, Dubois JD, Descarreaux M. A randomised controlled trial of preventive spinal manipulation with and without a home exercise program for patient with chronic neck pain. BMC Musculoskelet Disord 2011 Feb 8;12:41.	Considera un trattamento manipolativo preventivo
Petersen T, Larsen K, Nordsteen J, Olsen S, Fournier G, Jacobsen S. The McKenzie method compared with manipulation when used adjunctive to information and advice in low back pain presenting with centralization or peripheralization: a randomized controlled trial. Spine (Phila Pa 1976) 2011 Nov 15;36(24):1999-2010.	Considera dolore di tipo subacuto
Bronfort G, Maiers MJ, Evans RL, Schulz CA, Bracha Y, Svendsen KH, Grimm RH Jr, Owens EF Jr, Garvey TA, Transfeldt EE. Supervised exercise, spinal manipulation, and home exercise for chronic low back pain: a randomized controlled trial. Spine J 2011 Jul;11(7):585-98.	Considera dolore di tipo subacuto
Lau HM, Wing Chiu TT, Lam TH. The effectiveness of thoracic manipulation on patients with chronic mechanical neck pain – a randomized controlled trial. Man Ther 2011 Apr;16(2):141-7.	Considera manipolazioni in aggiunta a un trattamento di radiazioni a infrarossi
Haas M, Spegman A, Peterson D, Aickin M, Vavrek D. Dose response and efficacy of spinal manipulation for chronic cervicogenic headache: a piolt randomized contrnrolled trial. Spine J 2010 Feb;10(2):117-28.	Considera pazienti affetti da cervicogenic headache

Ferreira ML, Ferreira PH, Latimer J, Herbert RD, Maher C, Refshauge K. Relationship between spinal stiffness and outcome in patients with chronic low back pain. <i>Man Ther</i> 2009 Feb;14(1):61-7.	Considera pazienti con età > 65 anni
Learman KE, Myers JB, Lephart SM, Sell TC, Kerns GJ, Cook CE. Effects of spinal manipulation on trunk proprioception in subjects with chronic low back pain during symptom remission. <i>J Manipulative Physiol Ther</i> 2009 Feb;32(2):118-26.	Considera dolore di tipo ricorrente
Ferreira ML, Ferreira PH, Latimer J, Herbert RD, Hodges PW, Jennings MD, Maher CG, Refshauge KM. Comparison of general exercise, motor control exercise and spinal manipulative therapy for chronic low back pain: a randomized trial. <i>Pain</i> 2007 Sep;131(1-2):31-7.	Considera una combinazione di manipolazioni e mobilizzazioni
Riipinen M, Niemisto L, Lindgren KA, Hurri H. Psychosocial differences as predictors for recovery from chronic low back pain following manipulation, stabilizing exercises and physician consultation or physician consultation alone. <i>J Rehabil Med</i> 2005 May;37(3):152-8.	Considera gruppi con manipolazioni ed esercizio combinati
Niemistö L, Lahtinen-Suopanki T, Rissanen P, Lindgren KA, Sarna S, Hurri H. A randomized trial of combined manipulation, stabilizing exercises, and physician consultation compared to physician consultation alone for chronic low back pain. <i>Spine (Phila Pa 1976)</i> 2003 Oct 1;28(19):2185-91.	Considera gruppi con manipolazioni ed esercizio combinati
Bronfort G, Evans R, Nelson B, Aker PD, Goldsmith CH, Vernon H. A randomized clinical trial of exercise and spinal manipulation for patients with chronic neck pain. <i>Spine (Phila Pa 1976)</i> 2001 Apr 1;26(7):788-97; discussion 798-9.	Considera gruppi con manipolazioni ed esercizio combinati
Muller R, Giles LGF. Long-term follow-up of a randomized clinical trial assessing the efficacy of medication, acupuncture, and spinal manipulation for chronic mechanical spinal pain syndrome. <i>J Manipulative Physiol Ther</i> 2005 Jan;28(1):3-11	Follow up di un trial clinico
Vincenzino B, Paungmali A, Buratowski S, Wright A. Specific manipulative therapy treatment for chronic lateral epicondylalgia produces uniquely characteristic hyoalgesia. <i>Man Ther</i> 2001 Nov;6(4):205-12.	Considera manipolazioni a distretti periferici
Jordan A, Bendix T, Nielsen H, Hansen FR, Host D, Winkel A. Intensive training, physiotherapy, or manipulation for patients with chronic neck pain. A prospective, single-blinded, randomized clinical trial. <i>Spine (Phila Pa 1976)</i> 1998 Feb 1;23(3):311-8.	Considera manipolazioni di tipo chiropratico

Reynolds B, Puentedura EJ, Kobler MJ, Cleland JA. Effectiveness of cervical spine high velocity low amplitude thrust added to behavioral education, soft tissue mobilization, and exercise in individuals with temporomandibular disorder (TMD) with myalgia: a randomized clinical trial. J Orthop Sports Phys Ther 2020 Jan &1-40.	Non specifica lo stadio temporale del dolore
Fisher LR, Alvar BA, Maher SF, Cleland JA. Short-term effects of thoracic spine thrust manipulation, exercise, and education in individuals with low back pain: a randomized controlled trial. J Orthop Sports Phys Ther 2020 Jan;50(1):24-32.	Considera dolore di tipo acuto e subacuto
Young IA, Pozzi F, Dunning J, Linkonis R, Michener LA. Immediate and short-term effects of thoracic spine manipulation in patients with cervical radiculopathy: a randomized controlled trial. J Orthop Sports Phys Ther 2019 May;49(5):299-309.	Non specifica lo stadio temporale del dolore
Maiers M, Hartvigsen J, Evans R, Westrom K, Wang Q, Schulz C, Leininger B, Bronfort G. Short- or long-term treatment of spinal disability in older adults with manipulation and exercise. Arthritis Care Res (Hoboken) 2019 Nov;71(11):1516-1524.	Considera pazienti con età > 65 anni
Triano JJ, McGregor M, Hondras MA, Brennan PC. Manipulative therapy versus education programs in chronic low back pain. Spine (Phila Pa 1976) 1995 Apr 15;20(8):948-55.	Considera dolore di tipo ricorrente