



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. 2019/2020

Campus Universitario di Savona

**INTERDIPENDENZA REGIONALE TRA  
IMPAIRMENT TORACO-LOMBO-PELVICI E  
IMPAIRMENT IN ALTRI DISTRETTI  
ANATOMICI**

Candidato:

Dott. FT Matteo Gamberini

Relatore:

Dott.sa FT Irene Maini, OMPT



*“Il lavoro di squadra divide i compiti e moltiplica il successo”*

*Anonimo*

## Indice

<b>ABSTRACT .....</b>	<b>6</b>
<b>1. Introduzione.....</b>	<b>8</b>
<b>1.1 Meccanismi neurofisiologici.....</b>	<b>8</b>
<b>1.2 Tipologie d'interdipendenza regionale .....</b>	<b>9</b>
<b>1.3 Interdipendenza legata al rachide toracico.....</b>	<b>9</b>
1.3.1 Torace e Cervicale.....	9
1.3.2 Torace e Spalla.....	10
<b>Materiali e metodi.....</b>	<b>11</b>
<b>1.1. Obiettivo del lavoro di tesi e quesito di ricerca modello P.I.C.O.(T) .....</b>	<b>11</b>
<b>2.2. Stringhe di ricerca e banche dati .....</b>	<b>12</b>
2.2.1 Strategie di ricerca.....	12
2.2.2. Stringhe di ricerca.....	13
2.2.2.1 Stringhe di ricerca Pubmed .....	13
2.2.2.3 Ricerca su Pedro .....	14
2.3 Criteri di inclusione ed esclusione degli studi.....	15
<b>2.4 Processo di screening.....</b>	<b>17</b>
<b>2.5 Protocollo e linee guida PRISMA .....</b>	<b>17</b>
<b>2.7 Estrazione dei risultati .....</b>	<b>19</b>
<b>3. Risultati.....</b>	<b>20</b>
<b>3.1 Studi inclusi .....</b>	<b>24</b>
<b>3.2 Tipologia di partecipanti.....</b>	<b>24</b>
3.2.1. Campione.....	24
3.2.2. Caratteristiche degli studi.....	24
3.2.3. Valutazione critica degli studi inclusi.....	25
3.3 Sintesi degli studi inclusi.....	29
<b>4. Discussione.....</b>	<b>57</b>
4.1 Considerazioni rispetto alla ricerca e alla selezione degli studi .....	57
<b>4.2 Analisi dei risultati degli studi inclusi .....</b>	<b>57</b>
4.2.1 Cervicalgia in fase acuta: meglio trattamento distretto-specifico oppure sfruttare l'interdipendenza regionale?.....	58
4.2.2 Cervicalgia aspecifica non acuta: trattamento diretto o sfruttare l'interdipendenza regionale? .....	61
4.2.3 Dolore cervicale persistente: il ruolo dell'interdipendenza regionale. ....	65
4.2.4 Colpo di frusta: efficacia dell'approccio secondo il modello di interdipendenza regionale.....	69
4.2.5 Impiengement subacromiale: efficacia clinica delle tecniche d'interdipendenza regionale .....	71

4.2.6 Dolore di spalla: ruolo delle tecniche d'interdipendenza regionale come modifica del sintomo. .....	73
<b>4.3 Punti di forza del lavoro di revisione .....</b>	<b>75</b>
<b>4.4 Limiti .....</b>	<b>75</b>
<b>5. Conclusioni .....</b>	<b>76</b>
<b>5.1 Implicazioni per la pratica clinica .....</b>	<b>77</b>
<b>Key points .....</b>	<b>79</b>
<b>Bibliografia .....</b>	<b>80</b>

## ABSTRACT

**Introduzione:** Il modello dell'Interdipendenza Regionale ha visto un crescente interesse nella comunità scientifica dalla sua formulazione. Ad oggi, se per il distretto cervicale sono presenti numerosi dati a supporto del trattamento toracico secondo l'interdipendenza regionale, in particolare nella fase acuta, per la spalla abbiamo tutt'ora dati controversi.

**Obiettivo:** Lo scopo di questa revisione sistematica è di valutare l'efficacia del trattamento del distretto toracico isolato o all'interno di un trattamento diretto, secondo il principio d'interdipendenza regionale, rispetto al solo trattamento diretto dei distretti dolorosi quali rachide cervicale e spalla.

**Materiali e Metodi:** La ricerca elettronica è stata effettuata sui database MEDLINE (Pubmed), Cochrane Library, PEDro tramite l'utilizzo di stringhe. Gli studi reperiti sono stati selezionati da due revisori indipendenti vagliando in successione titolo, *abstract* e *full-text*. Ulteriori pubblicazioni sono state ricercate manualmente sia tra le bibliografie dei *full-texts* selezionati che di 25 RSs. Sono stati inclusi esclusivamente studi randomizzati controllati (RCTs) che indagassero l'efficacia del trattamento del distretto toracico nella riduzione del dolore in problematiche legate al rachide cervicale, e separatamente RCTs che valutassero l'efficacia del trattamento del distretto toracico nel dolore di spalla. Il rischio di *bias* degli studi inclusi è stato valutato tramite il *Risk of bias Tool 2.0* (R.o.B. 2) della *Cochrane Collaboration's*.

**Risultati:** Partendo da un totale di 1874 *records* identificati per il distretto cervicale e 217 *records* per la spalla, attraverso la selezione degli articoli – previa rimozione dei duplicati – sulla base del titolo, dell'*abstract* e successivamente tramite lettura delle versioni integrali sono stati identificati 9 *full-texts* per un totale di 631 partecipanti nella prima parte, mentre nella seconda parte 3 *full-texts* (3 RCTs) con un totale di 250 partecipanti. La maggiore parte degli studi presentava un moderato rischio di *bias*. L'analisi qualitativa è stata condotta suddividendo i risultati per stadiazione temporale della patologia: cervicalgia acuta, cervicalgia aspecifica non acuta, cervicalgia cronica,

colpo di frusta per la parte cervicale, impingement subacromiale e dolore anteriore di spalla.

**Conclusioni:** In pazienti con cervicalgia acuta, l'introduzione di tecniche secondo IR all'interno di programmi multimodali sembra migliorare dolore e disabilità nel breve termine. Nelle cervicalgie aspecifiche non acute è evidente come l'utilizzo di tecniche toraciche in ottica di IR, unite a tecniche dirette al distretto cervicale, sia superiore al solo trattamento diretto. In pazienti con cervicalgia cronica, l'introduzione di tecniche secondo IR toracica migliora nel breve termine dolore, disabilità e ROM cervicale; inoltre, sembra che i risultati comportino migliori outcome nel lungo termine. Nel colpo di frusta, non è chiaro se il trattamento manuale toracico possa apportare benefici superiori al trattamento diretto del distretto. Nell'impingement subacromiale, un trattamento manuale secondo l'interdipendenza regionale toracica in aggiunta a trattamento multimodale diretto sembra dare migliori risultati nel breve termine per dolore e disabilità rispetto al solo trattamento diretto. Nel dolore anteriore di spalla, non è chiaro se l'interdipendenza regionale possa apportare migliori outcome funzionali, tuttavia è possibile che possa migliorarne il decorso clinico rispetto *l'usual care*.

**Keywords:** Regional interdependence, thoracic HVLA, Neck pain, Sub-acromial impingement, Shoulder pain, Thoracic manual therapy.

# 1. Introduzione

Il modello di interdipendenza regionale (IR), coniato da Wainner et al. nel 2007 si riferisce, rispetto alle problematiche muscolo-scheletriche, al concetto che i disturbi apparentemente non correlati in una remota regione anatomica possono contribuire, o essere associati al problema primario del paziente [1]. Nonostante sia stato Wainner stesso l'autore del modello, altri prima di lui avevano sottolineato come problemi in distretti lontani potessero influenzare altri distretti: i primi a parlarne furono Inman and Saunders nel 1944 [2], poi Slocum con la relazione tra piede e spalla nei giocatori di Baseball [3].

Non si fecero attendere critiche al costrutto teorico: secondo Bialosky il concetto di IR poteva trovare spiegazione seguendo il suo modello d'interpretazione degli effetti neurofisiologici della terapia manuale [4], non giustificando il razionale clinico unicamente sotto il punto di vista del razionale anatomico, funzionale e biomeccanico, ma includendo nella catena di eventi effetti neurofisiologici e meccanismi non specifici, legati anche a fattori di contesto [5].

L'ultima definizione introdotta nell'articolo di Sueki [6] è più completa, e prevede che "i sintomi muscoloscheletrici primari di un paziente possono essere direttamente o indirettamente correlati o influenzati da menomazioni di regioni e sistemi diversi, a prescindere dalla prossimità al sintomo primario", sottolineando dunque l'importanza dell'influenza neurofisiologica e biopsicosociale. [6]

## 1.1 Meccanismi neurofisiologici

Ad oggi, non è ancora chiaro e definito il meccanismo d'azione legato alla IR. È in alcuni casi possibile stabilire collegamenti biomeccanici tra diverse regioni anatomiche e sintomi concomitanti, come ad esempio il dolore provocato dalle faccette articolari toraciche con dolore riferito al collo e alla spalla. [6]

Rifacendoci al modello proposto da Bialosky si può ipotizzare che la terapia manuale vertebrale avrebbe effetti neurofisiologici a livello del sistema nervoso centrale, piuttosto che modifiche strutturali del distretto trattato [5].

A tal proposito, diversi studi ci suggeriscono come la terapia manuale applicata alla colonna vertebrale possa aver effetti aspecifici generali, con ricadute su distretti corporei lontani:

- Modificazione della trasmissione dei potenziali d'azione spinali [7, 8].
- Riduzione delle citochine infiammatorie nel breve termine [9].
- Rilascio di endocannabinoidi a livello ematico [10].
- Risposte endocrine e mediate dal Sistema Nervoso Vegetativo [5].

Questi meccanismi, all'interno di un intervento aderente al modello biopsicosociale, potrebbero esser in parte il motivo per cui il trattamento di un distretto lontano può aver ricadute anche a distanza.

## 1.2 Tipologie d'interdipendenza regionale

La relazione di IR può esser suddivisa a seconda del livello vertebrale in riferimento:

Regione lombosacrale - arto inferiore

Regione toracica - spalla / cervicale

Regione cervicale - cefalee

## 1.3 Interdipendenza legata al rachide toracico

Il trattamento del distretto toracico è comunemente utilizzato dal fisioterapista per la gestione dei quadri di dolore legati al quadrante superiore.

In origine, l'intervento poteva giustificato da collegamenti biomeccanici dei distretti, come precedentemente menzionato [6]. La terapia manuale del distretto toracico ha però dimostrato ulteriori effetti sulle strutture sovraspinali, in particolari nelle zone deputate alla trasduzione dei segnali nocicettivi [11].

### 1.3.1 Torace e Cervicale

Il trattamento manipolativo toracico per la gestione del dolore cervicale è sempre stato ritenuto più sicuro rispetto la manipolazione diretta del distretto cervicale. Per esperienza, i clinici scelgono più frequentemente di indirizzare il trattamento al distretto

toracico, in particolare le manipolazioni HVLAT (*High Velocity Low Amplitude Thrust*), rispetto alle vertebre cervicali proprio per la sicurezza percepita nella gestione delle due manovre [12].

Un numero cospicuo di studi si sono incentrati sull'utilizzo di manipolazioni toraciche rispetto la manipolazione cervicale per la gestione del dolore al collo [13-16]. A favore di questo, è stato suggerito come la manipolazione cervicale abbia un rischio intrinseco legato a lesioni delle arterie vertebro-basilari, diminuendo in parte il rapporto positivo di costi-benefici della manovra manipolativa diretta [17].

In letteratura è facile incorrere in contraddizioni rispetto un miglior beneficio ottenuto dal trattamento dell'uno o dell'altro distretto. Ad esempio, Puentedura et al. [18] e Martinez-Segura et al. [19] ottengono risultati differenti nei loro RCT, con miglioramenti statisticamente significativi in riduzione del dolore e minor disabilità percepita a livello cervicale nel gruppo trattato con manipolazione cervicale [18], mentre nello studio di Martinez-Segura i risultati tra i due gruppi erano sovrapponibili [19].

Tuttavia, alla luce del grande corpo di dati disponibili, le evidenze supportano l'utilizzo del trattamento toracico secondo il modello d'interdipendenza regionale per la gestione di dolore cervicale. Risulta ancora più evidente in quanto esiste un gado di raccomandazione B per l'utilizzo del trattamento toracico nella cervicalgia acuta nelle linee guida American Physical Therapy Association (APTA) del 2017 [20].

### 1.3.2 Torace e Spalla

Il trattamento toracico non è solo di uso comune per le problematiche legate al distretto cervicale: rimane una strategia popolare anche nella gestione del dolore di spalla.

L'utilizzo di questo modello è però controverso: se da un lato i dati in letteratura supportano questa pratica, arrivando a suggerire che alcuni sottogruppi di pazienti, con dolore di spalla, possano trarre benefici significativi da questo trattamento [21,22], dall'altro abbiamo diverse revisioni sistematiche che suggeriscono il livello di efficacia sia da basso a molto basso [23,24].

## Materiali e metodi

### 1.1. Obiettivo del lavoro di tesi e quesito di ricerca modello P.I.C.O.(T)

Lo scopo di questa revisione sistematica della letteratura è di valutare, tramite gli studi scientifici ad oggi presenti, l'efficacia del trattamento del distretto toracico, secondo il principio d'interdipendenza regionale, come intervento unico o all'interno di trattamento multimodale, rispetto al solo trattamento diretto dei distretti dolorosi, nello specifico regione cervicale e spalla.

Il metodo P.I.C.O(T) (*Population, Intervention, Comparison, Outcomes, Time*), introdotto da Glasziou [25], viene comunemente impiegato nella definizione del problema clinico attraverso parole. Partendo dal quesito, vengono individuati la popolazione di interesse o la patologia (P), l'intervento (I), il confronto con il quale paragonare l'intervento (C), l'Outcome o gli Outcomes d'interesse (O), e infine la data in cui effettuiamo la ricerca (T).

Entrando nello specifico di questa revisione, sono stati formulati due quesiti clinici di ricerca, rispettivamente:

1. **P** (Dolore in regione cervicale), **I** (trattamento distretto toracico), **C** (trattamento diretto cervicale).
2. **P** (Dolore in regione spalla), **I** (trattamento distretto toracico), **C** (trattamento diretto alla spalla).

In entrambe le formule non sono inserite le misure di scale di misura e PROMs specifici, ma generici riferiti al dolore e alla disabilità del paziente nei distretti presi in esame (O). Riferendoci alle date (T), entrambi i quesiti di ricerca sono stati lanciati a partire da giugno 2020, ottenendo le stringhe definitive a settembre 2020.

## 2.2. Stringhe di ricerca e banche dati

### 2.2.1 Strategie di ricerca

La ricerca è stata eseguita utilizzando una strategia sensibile nel periodo tra giugno e settembre 2020, tramite la ricerca elettronica delle banche dati PubMed, Cochrane Library, PEDro. Le stringhe di ricerca sono state composte e gestite a seconda delle impostazioni specifiche di ogni database. Una volta ottenuti gli articoli d'interesse, è stata valutata la bibliografia per ulteriori studi potenzialmente eleggibili.

I termini utilizzati per la costruzione della prima stringa di ricerca erano *“neck pain”, “Neck Pains”, “Neck Ache”, “Cervicalgia”, “Cervicalgias”, “Neckache”, “Cervical Pain”, “Posterior Cervical Pain”, “Anterior Neck Pain”, “posterior neck pain”, “mechanical neck pain”, “neck sprain”, “cervicalgia”, “tension neck syndrome”, “non-specific neck pain”, “musculoskeletal manipulations”, “manual therapy”, “thorax”, “thora\*”, “regional interdependence”, “thoracic manual therapy”, “thoracic HVLA”, “dorsal manipulation”, “cervical”, “cervical HVLA”, “cervical manual therapy”, “cervical exercise”, “cervical manual therapy”* .

I termini utilizzati per la seconda stringa di ricerca erano *“shoulder pain”, “impingement rotator cuff”, “impingement syndrome”, “rotator cuff”, “aspecific shoulder pain”, “shoulder dislocation”, “thorax”, “manual therapy”, “thoracic”, “thoracic manual therapy”, “thoracic HVLA”, “dorsal manipulation”, “regional interdependence”, “shoulder”, “shoulder exercise”, “shoulder manipulation”, “shoulder mobilization”*.

Laddove possibile sono stati utilizzati termini MeSH (*Medical Subject Headings*) e sono state effettuate combinazioni tramite operatori booleani (“AND”, “OR”, “NOT”) in linea con il quesito clinico di ricerca secondo il modello *P.I.C.O.* [28].

## 2.2.2. Stringhe di ricerca

### 2.2.2.1 Stringhe di ricerca Pubmed

Le stringhe di ricerca utilizzate su Medline (motore di ricerca Pubmed) sono contenute in tabella I, riportata qui a seguito:

Tabella I.

	P. (neck pain) I.C.	P. (shoulder pain) I.C.
Pubmed	<p>((((((((((((((((((neck pain[MeSH Terms]) OR "neck pain") OR "Neck Pains") OR "Neck Ache") OR Cervicalgia) OR Cervicalgias) OR Neckache) OR "Cervical Pain") OR "Posterior Cervical Pain") OR "Anterior Neck Pain") OR "posterior neck pain") OR "mechanical neck pain") OR "neck sprain") OR cervicalgia) OR "tension neck syndrome") OR "non-specific neck pain")) AND (((((((("musculoskeletal manipulations"[MeSH Terms]) OR manual therapy[MeSH Terms]) AND thorax[MeSH Terms]) OR thora*) OR "regional interdependence") OR "thoracic manual therapy") OR "thoracic HVLA") OR "dorsal manipulation")) AND (((((((("musculoskeletal manipulations"[MeSH Terms]) OR "manual therapy"[MeSH Terms])) AND cervical[MeSH Terms])) OR cervical) OR "cervical HVLA") OR "cervical manual therapy"[MeSH Terms] OR "cervical exercise") OR "cervical manual therapy").</p>	<p>((((((("shoulder pain"[MeSH Terms]) OR ("shoulder pain")) OR ("impingement rotator cuff"[All Fields]) OR ("impingement syndrome"[All Fields]) OR ("rotator cuff"[All Fields]) OR ("aspecific shoulder pain")) OR ("shoulder dislocation"[All Fields])) AND (((((((thorax[MeSH Terms]) AND ("manual therapy"[MeSH Terms]) OR (thorax)) OR (thoracic)) OR ("thoracic manual therapy")) OR ("thoracic HVLA")) OR ("dorsal manipulation")) OR ("regional interdependence")) AND (((((((shoulder[MeSH Terms]) ) AND ("manual therapy"[MeSH Terms]) OR ("shoulder exercise")) OR ("shoulder manipulation")) OR ("shoulder mobilization"))).</p>

### 2.2.2.2 Stringhe di ricerca su Cochrane

Le stringhe di ricerca utilizzate sul database Cochrane sono riportate in tabella II, riportata a seguito.

Tabella II.

	P. (neck pain) I.C.	P. (Shoulder pain) I.C.
Cochrane	((“neck pain”) OR (“Neck Pains”) OR (“Neck Ache”) OR (Cervicalgia) OR (Cervicalgias) OR (Neckache) OR (“Cervical Pain”) OR (“Posterior Cervical Pain”) OR (“Anterior Neck Pain”) OR (“posterior neck pain”) OR (“mechanical neck pain”) OR (“neck sprain”) OR (cervicalgia) OR (“tension neck syndrome”) OR (“non-specific neck pain”)) AND ((thorax) AND (manual therapy) OR (thorax) OR (“regional interdependence”) OR (“thoracic manual therapy”) OR (“thoracic HVLA”) OR (“dorsal manipulation”)) AND ((cervical) OR (“cervical HVLA”) OR (“cervical manual therapy”) OR (“cervical exercise”))	("shoulder pain") OR ("shoulder pains") OR ("shoulder ache") OR ("impingement rotator cuff") OR ("impingement syndrome") OR ("rotator cuff") OR ("aspecific shoulder pain") OR ("shoulder dislocation")) AND ((thorax) AND (manual therapy) OR (thorax) OR (“regional interdependence”) OR (“thoracic manual therapy”) OR (“thoracic HVLA”) OR (“dorsal manipulation”)) AND ((shoulder) AND ("manual therapy") OR ("shoulder exercise") OR ("shoulder manipulation") OR ("shoulder mobilization"))

### 2.2.2.3 Ricerca su Pedro

La stringa di ricerca generata in riferimento al primo quesito era composta:

*"neck pain" AND thora\**

Per il secondo quesito di ricerca, era stata generata la seguente domanda:

*“shoulder pain” AND thora\**

## 2.3 Criteri di inclusione ed esclusione degli studi

La revisione sistematica, nonostante si articoli in due parti indipendenti, ha criteri comuni di inclusione ed esclusione nella scelta degli articoli.

Questi criteri di inclusione sono:

- Tipologia di studio: *RCTs (randomised controlled trials)* in quanto rispondono correttamente a quesiti clinici di efficacia d'intervento, riducendo la probabilità di *bias* nella determinazione degli *outcomes* e, in accordo con il *Centre for Evidence-based Medicine* [29], forniscono il massimo livello di evidenza.
- Tipologia di testo e lingua: disponibilità di articoli full text pubblicati in lingua Inglese.
- Tipologia dei partecipanti: sono stati inclusi studi i cui partecipanti fossero adulti (età  $\geq 18$  anni dichiarato come criterio di inclusione o dato reperito come informazione demografica), che alla *baseline* avessero almeno una delle seguenti condizioni: Neck pain o shoulder pain.
- Tipologia d'intervento: sono stati inclusi tutti gli studi che nei gruppi sperimentali prevedessero terapia manuale e/o esercizio terapeutico mirati al rachide toracico, come trattamento unico o in associazione a trattamenti singoli o multimodali, rispetto al gruppo di controllo con soli interventi diretti al rachide cervicale o alla spalla, suddivisi in prima e seconda parte di revisione.
- Tipologia di outcome: valutazione del dolore e della disabilità percepita dal paziente tramite scala NRS (numeric rating scale), VAS, NPRS e scale PROM per la disabilità: Neck disability index, NPQ, DASH, SPADI, Shoulder disability questionnaire, shoulder pain score.

Non sono state imposte a priori restrizioni rispetto alla data di pubblicazione o classificazione degli *RCTs* in funzione di obiettivi, modalità di assegnazione dei partecipanti, unità di randomizzazione, numero di partecipanti, conoscenza del trattamento assegnato o considerazione delle preferenze dei partecipanti.

## 2.4 Processo di screening

Il processo di screening si è composto di varie fasi di selezione:

- in prima battuta, è stata eseguita una cernita per titolo, eliminando i duplicati.
- per procedere con la scrematura, sono stati esaminati attentamente tutti gli titoli.
- ottenuti due gruppi omogenei, sono stati valutati gli abstract, sottoponendoli a esame da parte di due revisori (M.G. e I.M.).
- in ultimo, per l'inclusione definitiva sono stati analizzati i full-text secondo il PRISMA statement [27].

Gli articoli ritenuti possibilmente idonei sono stati richiesti al Servizio Bibliotecario dell'Università degli Studi di Genova, tramite il servizio *Network Inter-Library Document Exchange* (NILDE), se non reperibili direttamente dalle banche dati. Una volta ottenuti gli articoli d'interesse, è stata valutata la bibliografia per ulteriori studi potenzialmente eleggibili.

## 2.5 Protocollo e linee guida PRISMA

La revisione è stata redatta sulla base delle linee guida PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) [27] e le raccomandazioni della *Cochrane Collaboration* (*Cochrane Handbook*).

Le linee guida PRISMA furono introdotte nel 2005, in sostituzione delle precedenti denominate QUORUM.

Le LG PRISMA prevedono l'utilizzo di una checklist di 27 item, che ha l'obiettivo di guidare gli autori nel migliorare il reporting di revisioni sistematiche e meta-analisi [31], e un diagramma di flusso formato da 4 step. La checklist include gli item ritenuti essenziali per il reporting trasparente di una revisione sistematica.

Il PRISMA si focalizza sulle modalità con cui gli autori possono garantire un report trasparente e completo di revisioni sistematiche e meta-analisi [32].

## 2.6 Valutazione della qualità metodologica e del rischio di Bias

La valutazione del rischio di *bias* degli studi inclusi nella revisione è stata effettuata mediante *The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials* (R.o.B 2) [30].

I domini del R.o.B 2 sono cinque, a differenza della prima versione (che contava 7 domini), e sono i seguenti:

- *Risk of bias arising from the randomization process* – adeguatezza della randomizzazione di allocazione e di occultamento (*selection bias*);
- *Risk of bias due to deviations from the intended interventions* – cieco di pazienti, professionisti sanitari (*performance bias*); cieco dei valutatori dell'esito (*detection bias*)
- *Risk of bias due to missing outcome data*– completezza dei dati (*attrition bias*);
- *Risk of bias in measurement of the outcome* – appropriatezza, aderenza alle misure di outcome (*detection bias*)
- *Risk of bias in selection of the reported result* – selective reporting (*reporting bias*);

Per ciascuno degli item del *R.o.B 2* [30] è stata assegnata la seguente valutazione:

- **Basso rischio di *bias*** (“*low risk of bias*”): esistenza di un possibile *bias* che ha bassa probabilità di alterare significativamente i risultati;
- **Moderato rischio di *bias*** (“*some concerns of bias*”): esistenza di un possibile *bias* che ha moderata probabilità di alterare significativamente i risultati.
- **Alto rischio di *bias*** (“*high risk of bias*”): esistenza di un possibile *bias* che ha un’alta probabilità di alterare significativamente i risultati.

## 2.7 Estrazione dei risultati

I risultati sono stati estratti in linea con le linee guida PRISMA [27].

L'estrazione dei dati è stata concordata secondo i seguenti dati principali:

1. **Informazioni generali:** autore, anno di pubblicazione, disegno di studio;
2. **Caratteristiche dei partecipanti alla baseline:** dimensione del campione, età e sesso dei partecipanti;
3. **Interventi/Controlli:** numero di partecipanti, contenuto, procedure, frequenza, durata degli interventi, perdita al follow up;
4. **Outcome e misure di esito:** tipologia di *outcome* e misure di esito (*self-reported*, misure oggettive, altre modalità);
5. **Risultati** dall'analisi statistica della relazione tra le variabili, nel dettaglio p-value e intervallo di confidenza.

### 3. Risultati

Il processo di selezione degli studi, per entrambi i quesiti della revisione, è stato redatto seguendo il Diagramma di flusso secondo le linee guida del PRISMA *Statement* (figura 1 e 2).

Nella prima parte di revisione sono stati inclusi 9 *full-texts* costituenti 9 RCTs. Nella seconda parte, sono stati inclusi 3 *full-texts* costituenti 3 RCTs

Nel dettaglio, per la prima parte della revisione sono stati reperiti, dalle 3 banche dati elettroniche, 1874 *records* (Pubmed=1769, PEDro=94, The Cochrane Library=11,). Successivamente, sono stati rimossi 78 duplicati e 1784 *records* dallo screening per titolo ed abstract, trattenendone 12. In seguito alla lettura dei *full-texts* sono stati esclusi 4 *papers*. Tramite la ricerca manuale aggiuntiva eseguita tramite lettura delle bibliografie di tutti i *full-texts* selezionati dalla ricerca elettronica e di 18 RSs sono state ritrovate referenze potenzialmente rilevanti delle quali, dopo lo *screening*, 1 ha soddisfatto i criteri di eleggibilità per esser inclusa nella revisione. Pertanto, al termine della selezione 9 *full-texts* (9 RCTs) hanno soddisfatto i criteri di eleggibilità. I dettagli sono esposti nel Diagramma di flusso del processo di raccolta, selezione ed inclusione degli articoli PRISMA 2020 (PRISMA statement) in figura 1.

Nel dettaglio, per la seconda parte della revisione sono stati reperiti, dalle 3 banche dati elettroniche, 217 *records* (Pubmed=136, PEDro=75, The Cochrane Library=6,). Successivamente, sono stati rimossi 11 duplicati e 202 *records* dallo screening per titolo ed abstract, trattenendone 4. In seguito alla lettura dei *full-texts* è stato escluso 1 *papers*. Tramite la ricerca manuale aggiuntiva eseguita tramite lettura delle bibliografie di tutti i *full-texts* selezionati dalla ricerca elettronica e di 7 RSs sono state ritrovate referenze potenzialmente rilevanti delle quali, dopo lo *screening*, nessuna hanno soddisfatto i criteri di eleggibilità per esser incluse nella revisione. Pertanto, al termine della selezione 3 *full-texts* (3 RCTs) hanno soddisfatto i criteri di eleggibilità. I dettagli

sono esposti nel Diagramma di flusso del processo di raccolta, selezione ed inclusione degli articoli PRISMA 2020 (PRISMA statement) in figura 2.

Figura 1.

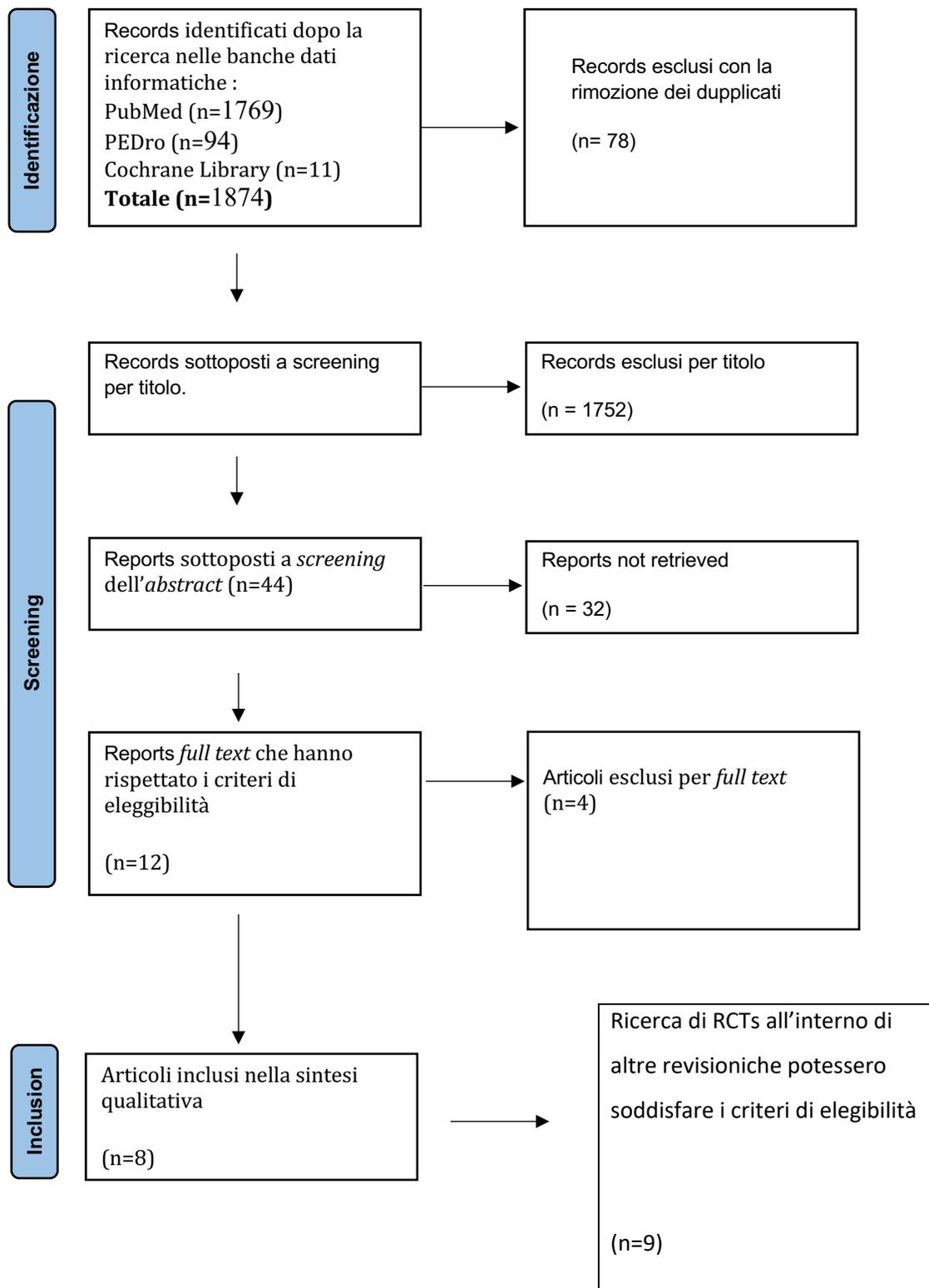
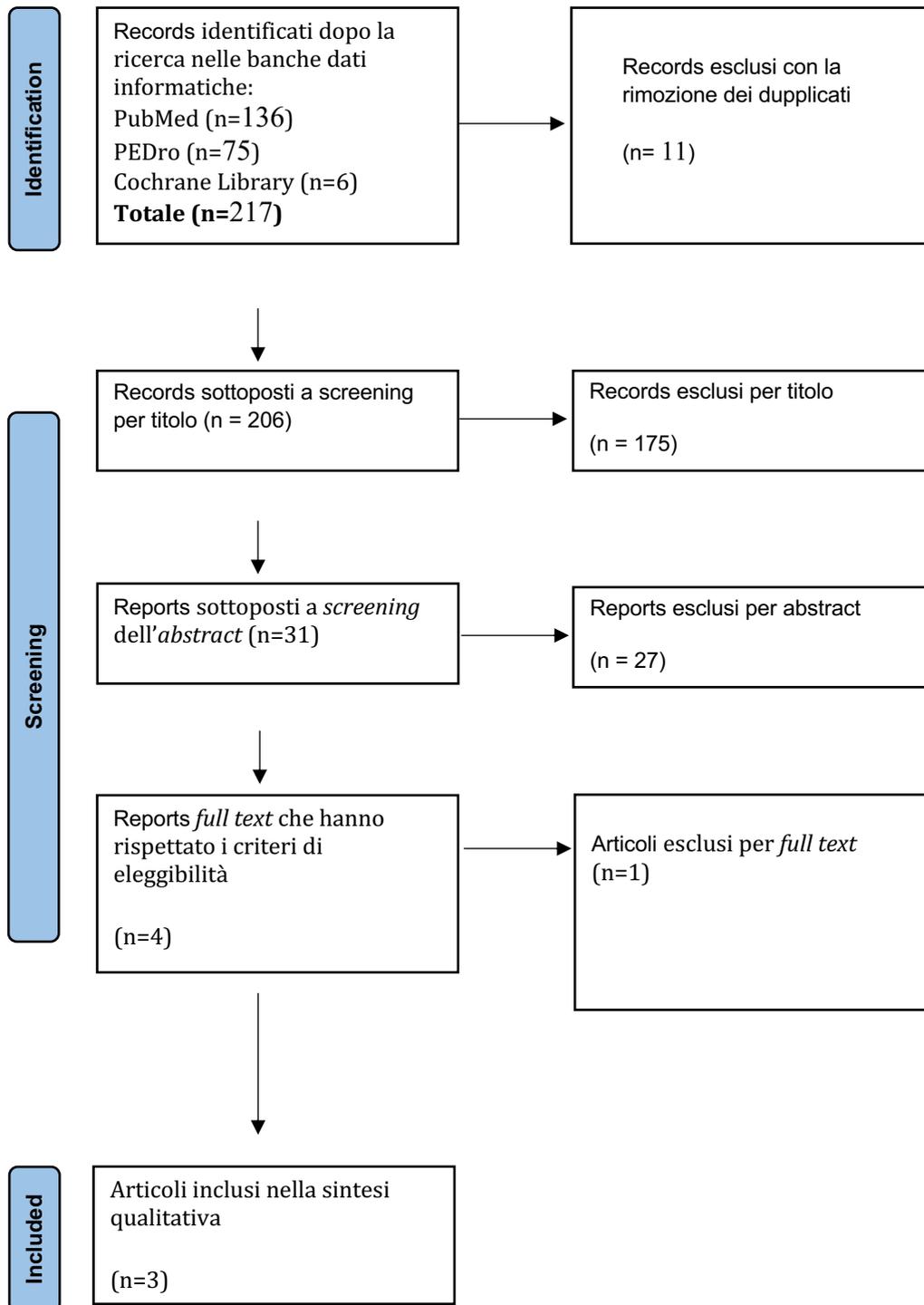


Figura 2.



### 3.1 Studi inclusi

Nella prima parte della revisione, sono stati accettati 9 full text [33] [35] [36] [37] [38] [39] [40] [41] [47] ricavati da 9 RCTs, che hanno soddisfatto i criteri di eleggibilità e sono stati inclusi nella revisione.

Nella seconda parte della revisione, sono stati accettati 3 full text [42] [43] [44] ricavati da 3 RCTs, che hanno soddisfatto i criteri di eleggibilità e sono stati inclusi nella revisione.

### 3.2 Tipologia di partecipanti

#### 3.2.1. Campione

Il totale dei partecipanti arruolati, nella prima parte di revisione, e successivamente randomizzati era 631. Il campione minimo era pari a 22 partecipanti [47] e quello massimo era pari a 120 [39].

Nella seconda parte di revisione, gli arruolati successivamente randomizzati ammontavano a 250. Il campione minimo era pari a 40 [43] e quello massimo era pari a 150 [44].

L'età dei partecipanti negli studi inclusi era variabile: nella prima parte della revisione spaziava dai 21 ai 65 anni. Nella seconda parte, l'età era compresa tra 25 e 99 anni.

#### 3.2.2. Caratteristiche degli studi

Gli studi inclusi hanno arruolato pazienti con inquadramenti diagnostici variabili:

- Nella prima parte di revisione, i pazienti erano clinicamente affetti da cervicalgia aspecifica [33], cervicalgia aspecifica cronica [35], cervicalgia meccanica [36][47], cervicalgia bilaterale meccanica cronica [37], cervicalgia in fase acuta [38], cervicalgia meccanica cronica [39], cervicalgia meccanica acuta [40], colpo di frusta (WAD I) [41].
- Nella seconda parte della revisione, i pazienti erano clinicamente affetti da impingement subacromiale (SIS) [42] [43], dolore di spalla [44].

### 3.2.3. Valutazione critica degli studi inclusi

Nella presente revisione, per la valutazione metodologica degli RCTs inclusi, è stata utilizzata la scala “Risk of Bias 2.0” (RoB 2) della Cochrane [45]. La scala della Cochrane per la valutazione del rischio di bias negli studi clinici randomizzati è stata rilasciata nel 2019, come aggiornamento ed evoluzione del modello “Risk of bias 1” pubblicato nel 2008 ed aggiornata nel 2011 [46].

Lo strumento è strutturato in cinque domini, attraverso i quali possono essere riconosciute varie categorie di bias che influenzano il risultato del confronto tra studi.

I cinque domini per l’analisi qualitativa sono:

- (1) bias arising from the randomization process;
- (2) bias due to deviations from intended interventions;
- (3) bias due to missing outcome data;
- (4) bias in measurement of the outcome;
- (5) bias in selection of the reported result.

Per ognuno dei domini, il valutatore può esprimere, sulla base della valutazione parametrica, 5 risposte:

- Sì.
- Probabilmente sì.
- Probabilmente no.
- No.
- No informazioni.

In base alle risposte attribuite al susseguirsi del processo valutativo, per ogni dominio viene attribuita un’etichetta in ordine gerarchico del rischio. Il possibile giudizio del risk of bias è:

1. Low risk of bias;
2. Some concerns;
3. High risk of bias.

Completata la compilazione di ogni dominio, in base alle risposte attribuite si può stilare il giudizio globale del risk of bias dello studio con una valutazione analoga all’etichetta per domini:

- Lo studio viene valutato a basso rischio di bias se per tutti i domini dell’articolo la valutazione è low risk of bias;
- Lo studio solleva dei dubbi riguardo alla possibilità di bias se per solamente un dominio la risposta è stata some concerns, ma nessun dominio è valutato ad alto rischio;
- Lo studio viene classificato ad alto rischio di bias se ha almeno un dominio High risk, oppure se in più domini la risposta è stata Some concerns.

Nella prima parte di revisione, sono stati valutati 9 Full text, derivanti da 9 RCTs, tramite lo strumento “Risk of Bias 2.0 Tool” [45], riportati in tabella III.

**Tabella III.**

Autore	Risk of bias arising from the randomization process	Risk of bias due to deviations from the intended interventions	Risk of bias due to missing outcome data	Risk of bias in measurement of the outcome	Risk of bias in selection of the reported result
Arsh (2020) [33]	SOME CONCERNS	LOW RISK	HIGH RISK	HIGH RISK	SOME CONCERNS
Lee (2016) [35]	LOW RISK	SOME CONCERNS	SOME CONCERNS	LOW RISK	LOW RISK
Masaracchio (2013) [36]	LOW RISK	LOW RISK	LOW RISK	LOW RISK	LOW RISK

Martinez-Segura (2012) [37]	LOW RISK	LOW RISK	LOW RISK	LOW RISK	LOW RISK
Puentedura (2011) [38]	LOW RISK	LOW RISK	LOW RISK	LOW RISK	LOW RISK
Lau (2011) [39]	LOW RISK	LOW RISK	LOW RISK	LOW RISK	LOW RISK
Gonzales-inglesias (2009) [40]	LOW RISK	LOW RISK	LOW RISK	LOW RISK	LOW RISK
De las Peñas (2004) [41]	SOME CONCERNS	SOME CONCERNS	LOW RISK	HIGH RISK	LOW RISK
Khoja (2015) [47]	LOW RISK	LOW RISK	SOME CONCERNS	LOW RISK	LOW RISK

Nel complesso, su 9 full text analizzati, 5 sono stati ritenuti a basso rischio di Bias [36] [37][38][39][40], 1 si ritiene esista un rischio moderato di bias [47], e in ultimo 5 sono stati giudicati ad alto rischio di bias [33] [35] [41].

Nella seconda parte di revisione, sono stati valutati 3 Full text, derivanti da 3 RCTs, tramite lo strumento “Risk of Bias 2.0 Tool” [45], riportati in tabella di valutazione IV.

Tabella IV.

Studio	Risk of bias arising from the randomization process	Risk of bias due to deviations from the	Risk of bias due to missing outcome data	Risk of bias in measurement of the outcome	Risk of bias in selection of the reported result
--------	---	---	--	--	--

		intended interventions			
Haider (2018) [43]	LOW RISK	HIGH RISK	LOW RISK	HIGH RISK	LOW RISK
Land (2019) [42]	LOW RISK	LOW RISK	SOME CONCERNS	LOW RISK	LOW RISK
Bergman (2004) [44]	LOW RISK	LOW RISK	LOW RISK	HIGH RISK	SOME CONCERNS

Nel complesso, su 3 full text analizzati, 1 è stato ritenuto a moderato rischio di Bias [42], e 2 sono stati giudicati ad alto rischio di bias [43] [44]. Nessuno studio si ritiene a basso rischio di bias.

### 3.3 Sintesi degli studi inclusi

Gli RCT inclusi nella revisione sistematica sono stati sintetizzati nella Tabella V e VI. Si è voluto mettere in evidenza gli aspetti principali di ogni studio in modo tale da avere una visione più chiara e da rendere più efficiente il confronto tra i diversi studi inclusi.

All'interno della tabella, per ogni singolo studio, sono indicati:

- Autore ed anno di pubblicazione;
- Campione coinvolto (n) e caratteristiche principali;
- Intervento e numero di trattamenti (NT) e gruppo di controllo;
- Outcome: i risultati che lo studio si propone di analizzare;
- Risultati: sintesi dei principali risultati degli studi.

Si riportano di seguito, riassunti in tabella, le sintesi quantitative per la prima parte della revisione, concernente l'interdipendenza torace-cervicale in primis (tabella V), a seguire gli studi torace-spalla (tabella VI).

Tabella V.

PPT= *Pressure Pain threshold* HVLA= *High velocity low amplitude* MDC= *Minimal detectable change* MCID= *Minimal clinical important difference* GC= Gruppo controllo GS= Gruppo sperimentale PCS= *Physical component score (SF-36)*. MCS= *Mental component score (SF-36)*

Autore ed anno	Campione (n) e caratteristiche	Numero di sedute, valutazione outcome, Intervento e gruppo di controllo	Misure di Outcome	Risultati
Martinez-Segura (2012) [37]	90 persone di età compresa tra 18 e 65 anni con cervicalgia meccanica cronica bilaterale. La popolazione del campione era composta da 46 donne (51%) e 44 uomini, di età compresa 18-65 anni (età media 37±8 anni).	1 trattamento, con valutazione pre-post  I gruppi HVLA cervicale, sia destra che sinistra, venivano trattati sempre nello stesso lato di rotazione, targettizzando il segmento ipomobile nel tratto medio cervicale nella posizione supina.  Gruppo Manipolazione cervicale lato destro (n=29)  Gruppo Manipolazione cervicale lato sinistro (n=28)  Al gruppo HVLA toracico (n=33) veniva somministrata una manipolazione diretta	Primario: Pressure Pain Threshold  Secondario: NPRS cervicale ROM cervicale	<b>Pressure Pain Threshold</b>  Immediatamente dopo l'intervento, sono stati rilevati cambiamenti simili nei tre gruppi per PPT ( $p<0.001$ ), non clinicamente rilevanti, per tutti i punti esaminati (spinose C5-C6, epicondilo, tibiale anteriore).  <b>NPRS cervicale</b>  Nel dominio NPRS cervicale la variazione, che è stata clinicamente rilevante, era omogenea in tutti i gruppi analizzati, con differenze non significative tra i gruppi ( $p=0.923$ ).  Post intervento: HVLA cervicale destro pre-intervento $5.6 \pm 1.7$ ,

		al rachide toracico alto o basso da supino, focalizzando nel tratto T1-T4.		<p>post-intervento 2.9 ±2.0</p> <p>HVLA cervicale sinistro pre-intervento 5.6 ± 1.2, post-intervento 2.8±1.7</p> <p>HVLA toracico pre- intervento 5.7±1.2 post intervento 2.9±1.6</p> <p><b>ROM cervicale</b></p> <p>Cambiamenti simili nei 3 gruppi (p&lt;0.001) per ROM cervicale in flesso-estensione, flessione laterale e rotazione, non clinicamente rilevanti.</p>
Puentedura (2011) [38]	24 pazienti tra i 18 e 60 anni, con dolore cervicale in fase acuta	<p>5 trattamenti, 3 la 1° settimana e 2 la 2° settimana.</p> <p>Valutazione in ingresso, dopo la 1° settimana, alla 4° settimana e a 6 mesi.</p> <p>GS (n=10): prime 2 sedute 3 HVLA toraciche + esercizi di ROM cervicale. Poi 3</p>	<p>Outcome primari: NDI, NPRS cervicale.</p> <p>Outcome secondari: FABQ, GROC</p>	<p><b>Neck disability index</b></p> <p>i risultati nell'outcome disabilità (NDI), no differenze tra GC e GS alla baseline, a 1 settimana e a 4 settimane. Differenza statisticamente significativa (p=0.004) a 6 mesi. Inoltre, nel GC 10/14 pazienti hanno raggiunto o sorpassato</p>

		<p>sedute di esercizio terapeutico.</p> <p>GC (n=14): prime due sedute HVLA cervicale c4-c5 + esercizi ROM cervicale. Poi 3 sedute di esercizio terapeutico.</p>	<p>MCID e MDC sia tra la rilevazione baseline- 4 settimane che baseline- 6 mesi; per lo stesso periodo, solo 1/10 paziente del GS ha raggiunto i medesimi risultati.</p> <p>GS: baseline 12.6±1.9 (IC 10.9, 14.3), 4 settimane 9.1±3.7 (IC 6.0, 12.2) GC: baseline 13.4 ±2.9 (IC 11.9, 14.8), 4 settimane 4.2 ±5.4 (IC 1.6, 6.8)</p> <p><b>NPRS cervicale</b> No differenze significative alla baseline nel confronto tra gruppi, ma variazione statisticamente significativa a 1 settimana (p=0.003), 4 settimane (p&lt;0.001), e a 6 mesi per il GC (p&lt;0.001). Anche qui</p>
--	--	--	---

				<p>nel gruppo cervicale 12/14 pazienti hanno raggiunto o sorpassato MCID e MDC sia tra la rilevazione baseline-4 settimane che baseline-6 mesi; nel GS 4/10 a 4 settimane, e 2/10 a 6 mesi hanno raggiunto MDC e MCID.</p> <p>GS: baseline 3.6±1.4 (IC 2.4, 4.9)  , 4 settimane 1.9±1.0 (IC 1.5, 2.3)</p> <p>GC: baseline 4.6 ±2.2 (IC 3.6, 5.7)  , 4 settimane 0.1±0.1 (IC -0.3, 0.4)</p> <p><b>Fear-Avoidance Belives Questionnaire</b></p> <p>Riduzione statisticamente significativa in favore del GC (p&lt;0.004).</p> <p>GS: baseline 8.0±4.0 (IC 5.4, 10.6), 4 settimane 4.0±2.7 (IC 1.9, 6.1)</p>
--	--	--	--	---

				<p>GC: baseline 9.7±4.1 (IC 7.5, 12.0)  , 4 settimane 2.4±3.4 (IC 0.7, 4.2)</p> <p><b>Global Rating of Change</b></p> <p>Percezione di miglioramento statisticamente significativa in favore del GC (p&lt;0.001).</p>
Arsh (2020) [33]	<p>37 persone, di cui 28 uomini e 9 donne, di età compresa tra 25 e 60 anni (età media 35.9±9.6) con dolore cervicale non specifico venivano suddivise in due gruppi, formati da 17 persone nel GC e 20 nel GS.</p>	<p>Sono stati svolti 6 trattamenti in 2 settimane.</p> <p>Valutazione in ingresso e al termine dell'ultima seduta.</p> <p>Il GS veniva sottoposto a terapia manuale diretta al distretto cervicale con l'aggiunta di terapia manuale toracica, rispetto al GC sottoposto alla sola terapia manuale cervicale, comune ai due gruppi, che comprendeva</p>	<p>Outcome primari: NPRS, NDI</p>	<p><b>NPRS cervicale</b></p> <p>Alla baseline, NPRS del GS era 5.55±1.19, mentre per il GC 5.41±1.37.</p> <p>Dopo le due settimane di trattamento, il punteggio medio per NPRS del GS era 1.30±0.97, mentre per il GC=2.35±1.61 (p=0,02).</p> <p><b>Neck disability index</b></p> <p>Alla baseline, NDI GS era 20.4±7.78 , mentre per il GC 23.8±9.40.</p>

		<p>mobilizzazioni cervicali, trattamenti miofasciali, allungamento e trattamenti di neurotensione, effettuati in base agli impairment riscontrati su ogni paziente.</p>		<p>Il punteggio medio dopo le due settimane di trattamento del GS al NDI era <math>7.50 \pm 5.52</math>, mentre per il gruppo di GC <math>12.4 \pm 7.05</math> (<math>p=0,03</math>).</p>
<p>Lee (2016) [35]</p>	<p>51 persone, di età tra i 18 e i 60 anni con cervicgia cronica (&gt;3 mesi). Non sono riportati i valori antropometrici e di età media dei partecipanti, ma gli autori dichiarano nessuna differenza tra i gruppi per sesso, età,</p>	<p>3 volte a settimana per 10 settimane. Valutazione in ingresso e al termine dell'ultima seduta. Gruppo A (n=16): terapia manuale diretta al distretto toracico (HVLA toracica) per 10 minuti, esercizi di rinforzo flessori profondi craniocervicali da supini con lo strumento pressure biofeedback unit (PBU) per 15 minuti, e stretching elevatore</p>	<p>Outcome Primari: Forza e resistenza dei m. flessori craniocervicali ROM flessione-estensione toracica</p> <p>Outcome secondari: VAS Cervicale NDI</p>	<p><b>Forza e resistenza dei m. flessori craniocervicali</b> variazione media gruppo A <math>14.9 \pm 4.4</math> con <math>d= 2.4</math>, variazione media gruppo B <math>7.7 \pm 2.5</math> con <math>d= 1.1</math> per la <u>forza</u> (<math>p&lt;0.05</math>); variazione media gruppo A <math>36.6 \pm 7.2</math> con <math>d= 5.4</math>, variazione media gruppo B <math>21.1 \pm 6.8</math> con <math>d= 3.5</math> per la <u>resistenza</u> (<math>p&lt;0.05</math>); La grandezza dell'effetto è quindi superiore nel gruppo A.</p> <p><b>VAS</b></p>

	<p>altezza, peso alla baseline.</p>	<p>della scapola e trapezio superiore negli ultimi 10 minuti;</p> <p>Gruppo B (n=15): il gruppo B, composto da 15 pazienti, eseguiva rinforzo flessori profondi craniocervicali con PBU per 25 minuti e stretching elevatore della scapola e trapezio per 20 minuti;</p> <p>Gruppo C (n=15): esercizi di allungamento attivo in tutte le direzioni di movimento cervicali per tutta la durata del trattamento (35 minuti).</p>		<p>Alla baseline: Gruppo A 5.2±0.6 , gruppo B 5.1±0.6, gruppo C 5.3±0.6.</p> <p>Post intervento: Gruppo A 1.4±0.5, gruppo B 2.5±0.5, gruppo C 3.8±0.4.</p> <p>Quindi, dopo le 10 settimane, variazione media gruppo A -3.8±0.6 con d=-5.5, variazione media gruppo B -2.6±0.6 con d=-2.9 (p&lt;0.05); La grandezza dell'effetto è quindi superiore nel gruppo A.</p> <p><b>NDI</b></p> <p>Alla baseline: Gruppo A 27.6±4.5 , gruppo B 27.2±3.4 , gruppo C 27.1±3.9.</p> <p>Post intervento: Gruppo A 6.6±2.1, gruppo B 10.7±1.8, gruppo C 20.4±2.5.</p> <p>Quindi, dopo le 10 settimane variazione</p>
--	-------------------------------------	--	--	--

				<p>media gruppo A  <math>-21.0 \pm 3.6</math> con <math>d = -5.9</math>,  variazione media  gruppo B <math>-16.5 \pm 4.0</math> con  <math>d = -4.4</math> (<math>p &lt; 0.05</math>); La  grandezza dell'effetto è  quindi superiore nel  gruppo A.</p> <p><b>ROM flesso-estensione  cervicale</b></p> <p>Variazione media  gruppo A <math>12.8 \pm 3.4</math> con  <math>d = 2.9</math>, variazione  media gruppo B  <math>9.7 \pm 1.7</math> con <math>d = 1.8</math> per  la <u>flessione</u> (<math>p &lt; 0.05</math>);  variazione media  gruppo A <math>15.5 \pm 5.8</math> con  <math>d = 3.1</math>, variazione  media gruppo B  <math>13.7 \pm 4.9</math> con <math>d = 2.4</math> per  la <u>estensione</u> (<math>p &lt; 0.05</math>);  La grandezza  dell'effetto è quindi  superiore nel gruppo A.  (<math>p &lt; 0.05</math>).</p> <p><b>ROM flessione-  estensione toracica</b></p>
--	--	--	--	--

				<p>Variazione media gruppo A <math>9.3 \pm 3.8</math> con <math>d = 2.9</math>, variazione media gruppo B <math>0.7 \pm 4.3</math> con <math>d = 1.8</math> per la <u>flessione</u> (<math>p &lt; 0.05</math>); variazione media gruppo A <math>7.6 \pm 2.4</math> con <math>d = 2.6</math>, variazione media gruppo B <math>0.8 \pm 0.7</math> con <math>d = 0.4</math> per la <u>estensione</u> (<math>p &lt; 0.05</math>); La grandezza dell'effetto è quindi superiore nel gruppo A.</p>
Masaracchio (2013) [36]	<p>Il campione era composto da 66 partecipanti con età compresa tra 20-55 (età media <math>32.5 \pm 11.4</math>), 52 donne e 14 uomini.</p>	<p>2 trattamenti a distanza di 2-3 giorni Valutazione in ingresso e dopo l'ultimo trattamento.  GS (n=34): 2 manipolazioni dirette al r. toracico alto (T1-T3) + 2 manipolazioni dirette al r. toracico medio (T4-T7) + stesso intervento gruppo di controllo.</p>	<p>Outcome primari: NPRS, NDI, GROC.</p>	<p><b>NPRS cervicale</b> valutazione pre <math>5.1 \pm 1.2</math> post <math>2.2 \pm 0.9</math>, variazione interna 2.8 per il GS; nel GC pre <math>4.9 \pm 1.7</math> post <math>3.5 \pm 1.6</math>, variazione interna 1.5 (MCID=1.8)(MDC=2.1) (<math>p &lt; 0.001</math>). Nel confronto interno, la variazione misurata nel GS eccede sia il valore minimo misurabile (MDC) che la minima variazione clinicamente</p>

		<p>GC (n=32):  Mobilizzazione non-thrust grado 3 C2-C7  + esercizi attivi di recupero ROM</p>		<p>rilevante (MCID).  Mentre nel confronto tra gruppi, la variazione misurata rimane a favore per il gruppo sperimentale.</p> <p><b>Neck disability index</b>  I partecipanti del GS riportano una maggior riduzione della disabilità al NDI, con punteggio alla valutazione alla baseline di <math>28.5 \pm 8.6</math> e in uscita di <math>12.3 \pm 6.2</math>, con variazione media interna al GS di 16.2% (2.3, 30.1%) (MCID=14%).  Alla valutazione del GC il punteggio alla baseline è <math>26.3 \pm 8.4</math>, mentre alla valutazione finale <math>18.9 \pm 8.4</math>, con una variazione interna di 7.4% (-5.1, 19.9) tra le due valutazioni.  Incremento di funzione al NDI risulta superiore</p>
--	--	---	--	--

				<p>per il GS, con variazione interna di 16.2% (MCID=14%) rispetto il e differenza tra il confronto tra gruppi di 8.8% (p&lt;0.001).</p> <p><b>Global rating of change</b>          Variazione media interna +4 per il GS; variazione media interna +2 GC. Inoltre la percezione di variazione viene riportata per 31/33 partecipanti al GS, contro 11/31 del GC (p&lt;0.001).</p>
Lau (2011) [39]	120 persone, di età compresa tra 18 e 55 anni, con dolore cervicale persistente (>3mesi). Il campione era composto da 60 uomini e 60	8 trattamenti, divisi 2 trattamenti a settimana Valutazione in ingresso, successivamente all'ultimo trattamento, a 3 mesi e a 6 mesi di follow-up.	Outcome primari: NPRS cervicale, NPQ, SF-36  Outcome secondari: ROM cervicale, Angolo cranio-vertebrale misurato tramite Hanoun Multi-cervical unite	<b>Northwick Park Neck Disability Questionnaire (NPQ)</b> La variazione riscontrata è maggiore nel GS: baseline media GS 39.15 (IC 9.38-84.38), ultimo trattamento 27.15 (22.60-30.78); baseline media GC

	<p>donne, di età compresa tra 18-55 anni (44.17±9.27 GS, 43.78±9.25 GC), divisi equamente in 30 uomini e 30 donne sia nel gruppo sperimentale che nel controllo</p>	<p>GS (n=60) HVLA toracica da supino + infrarossi su zona dolente per 15 minuti ed esercizi di rinforzo e mobilità cervicale.</p> <p>GC (n=60): infrarossi su zona dolente ed esercizi di rinforzo e mobilità cervicale.</p>		<p>41.86 (IC 18.75-71.88), ultimo trattamento 36.01 (32.11-40.71); ne deriva una differenza tra gruppi di 6.0-8.9 in favore del GS (p&lt;0.01). La tendenza rimane conservata al follow up di 6 mesi (p&lt;0.05).</p> <p><b>Angolo cranio-vertebrale</b></p> <p>In entrambi i gruppi è stata riscontrata una variazione nel post trattamento; la variazione era maggiormente significativa nel GS (p&lt;0.05)</p> <p><b>NPRS</b></p> <p>La variazione riscontrata è maggiore nel GS: baseline media gruppo sperimentale 5.02 (IC 1-10), ultimo trattamento 3.14 (2.49-</p>
--	---	--	--	--

				<p>3.47) baseline media GC 5.05 (IC 2-8), ultimo trattamento 4.37 (3.89-4.93); la differenza di valore alla NPRS è compresa tra 3.33-4.05 in favore del GS (<math>p&lt;0.01</math>), eccedendo il MCID posto dallo studio (MCID=15%, il GS ha raggiunto valori compresi tra 34.4 % e 40.6%);</p> <p>La tendenza rimane conservata al follow up di 6 mesi (<math>p&lt;0.05</math>).</p> <p><b>ROM Cervicale</b></p> <p>Nei movimenti analizzati, la variazione è stata significativa per estensione e inclinazioni laterali in favore al GS (<math>p&lt;0.05</math>).</p> <p><b>SF-36, PCS e MCS</b></p> <p>Variazione maggiormente significativa a favore</p>
--	--	--	--	---

				del GS, ma risulta statisticamente significativa solamente nella PCS.
Gonzales-inglesias (2009) [40]	La popolazione in esame era composta da 45 soggetti (20 maschi e 25 femmine) e di età compresa tra 23 e 44 anni (età media 34, SD 4 anni). con dolore cervicale in fase acuta.	<p>Valutazione baseline in ingresso e a 1 settimana dalla conclusione dei 6 trattamenti.</p> <p>GS (n=23): 3 sedute (1/sett) una manipolazione HVLA diretta al rachide toracico medio in posizione seduta. In tutte le sedute, per entrambi i gruppi, venivano applicati infrarossi per 15 minuti e TENS direttamente al distretto doloroso per 20 minuti.</p> <p>GC (n=22): termoterapia a infrarossi, elettroterapia TENS</p>	<p>Outcome primari:</p> <p>NPRS cervicale</p> <p>NPQ</p> <p>ROM cervicale</p>	<p><b>NPRS cervicale</b></p> <p>A 1 settimana dalla conclusione dei trattamenti nella valutazione tra i gruppi, i pazienti sottoposti alle manipolazioni toraciche, insieme a programma di terapia fisica convenzionale, ha ottenuto risultati migliori rispetto il dolore, misurata con NPRS (<math>p &lt; 0.001</math>): preintervento GS <math>5.6 \pm 0.9</math>, post-intervento <math>2.3 \pm 1</math>.</p> <p>Valutazione pre-intervento GC <math>5.37 \pm 0.6</math>, ultimo trattamento <math>4.3 \pm 0.8</math> (<math>p &lt; 0.001</math>).</p> <p>Inoltre, nel confronto tra gruppi si riportano 2.3 (95% CI 2-2.7) punti in favore del GS,</p>

		per massimo 20 minuti.		<p>eccedendo il MCID (posto a 2);</p> <p><b>NPQ</b></p> <p>La variazione riscontrata è maggiore nel GS: valutazione preintervento GS 27.8±3.1, post-intervento 15.2±4.1 (p&lt;0.001). Valutazione pre-intervento GC 27.1±2.7 , ultimo trattamento 22.9±2.9 (p&lt;0.001). Non viene riportato il valore MCID per la scala NPQ, ma è evidente la superiorità al punteggio con 8.5 (95% CI 7.2-9.8) punti in favore del GS;</p> <p>Per entrambi gli outcome primari allo studio, si è riscontrato un large effect size (d&gt;1), NPRS vs tempo</p>
--	--	------------------------	--	---

				<p>d=1.8, NPQ vs tempo d=1.75.</p> <p><b>ROM Cervicale</b> Variazioni statisticamente significative maggiori, per tutti i movimenti cervicali, a favore del GS (p&lt;0.001).</p>
De-las-Peñas (2004) [41]	88 pazienti (48 donne, 40 uomini) con colpo di frusta (WAD)	<p>15 trattamenti, suddivisi 1/settimana</p> <p>Valutazione pretrattamento, dopo il 10* trattamento e dopo il 15*.</p> <p>GS (n=44) Fisioterapia convenzionale (ultrasuoni diretti ai tessuti molli, esercizi a casa, massaggi, termoterapia) insieme a HVLA T3-T4 alla 5° e 10° seduta</p> <p>GC (n=44) Stessa fisioterapia convenzionale</p>	<p>Outcome primari:</p> <p>VAS cervicale</p> <p>Non rilevante ai fini della revisione:</p> <p>VAS CRANIO</p> <p>VAS DORSALE</p>	<p>I risultati riportano un miglioramento statisticamente significativo per la VAS cervicale in favore del GS dopo la 2° manipolazione, con una riduzione del dolore di 2.27±0.87 del GS rispetto a 1.66±0.91 nel GC (p=0.002). Non si riporta se i valori misurati abbiano raggiunto MCD e/o MCID.</p>

<p>Khoja (2015) [47]</p>	<p>Il campione era composto da persone di età compresa tra 18 e 65 anni (età media 38 ± 11), mediamente sovrappeso (BMI: 25 ± 5 Kg/m<sup>2</sup>) di cui 15 donne e 7 uomini; I pazienti presentavano cervicalgia meccanica, e il dolore durava da &lt;3 mesi in 13 pazienti (59,1% dei pazienti totali), 3-6mesi 5 pazienti (22,7%), &gt;6 mesi 4 pazienti (18,2%).</p>	<p>12 trattamenti, 2 a settimana per 6 settimane. Valutazione in ingresso, alla seconda, quarta e sesta settimana.  GC (n=11): programma multimodale cervicale, che prevedeva l'applicazione di terapie fisiche (TENS, termoterapia e ultrasuoni), esercizi di ROM, rinforzo isometrico cervicale nei movimenti di flessione, estensione e inclinazione laterale, e terapia manuale diretta ai tessuti molli insieme a mobilizzazioni laterali cervicali. In base alla condizione clinica valutata del fisioterapista,</p>	<p>Outcome Primari: NPRS cervicale NDI GROC  Outcome Secondari: ROM cervicale</p>	<p><b>NPRS cervicale</b> La variazione riscontrata è maggiore nel GS: valutazione preintervento GS 5.0 ± 1.7, post-intervento 2.1 ± 2.4 (p&lt;0.008). Valutazione pre-intervento GC 5.7 ± 1.4, ultima valutazione 2.9 ± 2.3 (p= 0.018); I cambiamenti registrati indicavano un superamento del MCID (2): -2.9 per il GS (p= 0.008), -2.7 per il GC (p=0.018); nel confronto tra gruppi, la variazione interna è di 0.2 punti in favore del GS. (P=0.897). La variazione non è risultata statisticamente significativa, risultato confermato da un</p>
------------------------------	--	--	---	---

		<p>venivano combinati i 3 interventi per un tempo massimo di 15 minuti ciascuno, scegliendo 1 solo mezzo fisico, la sequenza degli esercizi per il ROM e la tecnica manuale da utilizzare. Le manipolazioni cervicali non erano ammesse.</p> <p>GS (n=11): Oltre al programma multimodale precedentemente citato, veniva aggiunta in ogni seduta una tecnica HVLA a livello toracico, individuando una regione dolorosa oppure selezionando il tratto medio.</p>	<p>piccolo effect sizes (<math>d &lt; 0.3</math>).</p> <p><b>Neck disability index</b></p> <p>La variazione riscontrata è maggiore nel GS: valutazione preintervento gruppo sperimentale <math>32.2 \pm 9.4</math>, post-intervento <math>17.6 \pm 15.2</math> (<math>p=0.011</math>). Valutazione pre-intervento GC <math>33.0 \pm 12.3</math>, ultima valutazione <math>21.3 \pm 18.7</math> (<math>p= 0.090</math>); I cambiamenti registrati indicavano un superamento del MCID (10%): -14.6% GS (<math>p= 0.011</math>), -11.8% GC (<math>p= 0.090</math>). nel confronto tra gruppi, la variazione interna è di 2.9 punti in favore del GS. (<math>P= 0.829</math>). Perciò, la variazione è risultata statisticamente rilevante</p>
--	--	--	--

				<p>esclusivamente nel confronto interno del GS, risultato confermato da un piccolo effect sizes (<math>d &lt; 0.3</math>).</p> <p>Inoltre, la percentuale di soggetti che hanno superato la MCID nel dominio dolore a 6 settimane corrispondeva a 70% dei pazienti del GS, 75% del GC. Per il dominio disabilità, eccedevano l'MCID il 60% di entrambi i gruppi.</p> <p><b>Global rating of change</b> A 6 settimane, circa il 70% dei soggetti nel GS e il 50% nel GC ha riferito di essere "moderatamente migliore".</p> <p><b>ROM</b> Nella valutazione del ROM cervicale sebbene</p>
--	--	--	--	--

				<p>sia stato osservato un effetto significativo per i cambiamenti nell'inclinazione laterale destra e rotazione destra nel GS, e inclinazione laterale sinistra e rotazioni su entrambi i lati nel GC, l'entità dei cambiamenti era piccola e inferiore ai minimi cambiamenti rilevabili (MCID) stabiliti per queste misure. La rotazione a destra nel GS è migliorata di 13 gradi ed è stato l'unico movimento che è migliorato oltre MCID [10]. Nel confronto tra gruppi, nessun movimento ha raggiunto una significatività statistica, ma si è raggiunto un effect size moderato (d=0.55) nell'estensione e un</p>
--	--	--	--	---

				effect size lieve (d=0.31) nella flessione in favore del GS.
--	--	--	--	--

Tabella VI.

*MDC= Minimal detectable change* *MCID= Minimal clinical important difference* GC=  
Gruppo controllo GS= Gruppo sperimentale

Autore ed anno	Campione (n) e caratteristiche	Numero di sedute, valutazione outcome, intervento e gruppo di controllo	Misure di Outcome	Risultati
R. Haider (2018) [43]	<p>Il campione era composto da 18 uomini e 22 donne, divisi equamente tra i due gruppi, di età compresa tra i 25 e i 60 anni (età media <math>49.55 \pm 9.70</math>). I pazienti erano inquadrati clinicamente con shoulder impingement syndrome (SIS)</p>	<p>3 terapie settimanali per 2 settimane (6 trattamenti)</p> <p>Valutazione in ingresso e alla conclusione dei trattamenti.</p> <p>GS (n=20): 1 mobilizzazione toracica e 3 Manipolazioni toraciche secondo Maitland in distretti diversi, impacchi caldo freddo, esercizi di mobilità e rinforzo della spalla</p> <p>GC (n=20): caldo-freddo, esercizi di mobilità e forza spalla</p>	<p>Outcome primari: SPADI, NPRS, ROM attivo</p>	<p><b>NPRS</b></p> <p>La variazione registrata dal GS (baseline= <math>5.05 \pm 1.538</math>, a 2 settimane= <math>0.70 \pm 0.923</math>) è stata maggiore rispetto il GC (baseline= <math>5.35 \pm 1.137</math>, a 2 settimane= <math>2.30 \pm 0.979</math>), registrando differenze significative (<math>p &lt; 0.05</math>). l'analisi del confronto tra gruppi conferma che la maggior variazione è attribuibile all'intervento di terapia manuale toracica</p> <p><b>SPADI</b></p> <p>La variazione registrata dal GS (baseline= <math>40.25 \pm 12.354</math>, a 2 settimane= <math>12.30 \pm 4.714</math>) è stata maggiore rispetto il GC (baseline= <math>43.15 \pm 7.343</math>, a 2 settimane= <math>22.55 \pm 5.577</math>), registrando differenze significative (<math>p &lt; 0.05</math>).</p> <p><b>ROM attivo spalla</b></p>

				Il ROM attivo per la flessione della spalla, l'estensione e la rotazione esterna è aumentato costantemente dal pre al post trattamento in entrambi i gruppi, eccetto l'abduzione sul lato sinistro (differenza media = 31,75) e la rotazione interna (differenza media = 16,25) per il GS.
Bergman (2004) [44]	Il campione era composto da 79 donne e 71 uomini, con dolore di spalla aspecifico, divisi equamente tra i due gruppi, di età compresa tra 18 e 70 anni, età media 48,1±12,1.	Valutazione in ingresso, a 6 settimane e alla conclusione dei trattamenti in 12esima settimana. Follow up a 26 e 52 settimane dalla randomizzazione. Ad entrambi i gruppi venivano fornite informazioni riguardo il decorso del loro problema, prescritti analgesici o FANS nelle prime 2 settimane se sufficienti,	Outcome Primario: percezione soggettiva di recupero in scala 1/7 su scala ordinale. Outcome Secondari: shoulder pain score (1 min-28 max) shoulder disability questionnaire Qualità della vita percepita EuroQoL – EQ-5D	Le misurazioni alla 6° settimana mostrano una differenza clinicamente rilevante a favore del GS, ma la misura non ha raggiunto una differenza statisticamente significativa. Alla 12° settimana si è registrata una variazione statisticamente significativa su domini <b>“fully recovered”</b> nel confronto tra GS e GC (con 22% in più a favore del gruppo Sperimentale, 95% CI 6.9 a 35.4 punti percentuali) (valore p non riportato). Inoltre, si è registrata una variazione statisticamente significativa per la differenza media per il <b>miglioramento del problema principale</b> (differenza di 1.5 punti [CI, 0.5 a 2.5 punti] su una scala di 11 punti) (valore p non riportato)

		<p>altrimenti si prolungava per ulteriori 2 settimane; se falliva il trattamento, potevano esser svolte fino a 3 infiltrazioni corticosteriodi nella spalla. Se i sintomi persistevano fino alla 6° settimana, venivano prescritti esercizi di rinforzo, massaggi e terapia fisica diretta alla spalla.</p> <p>Nel <b>GS</b>, oltre all'usual care, si introducevano 6 trattamenti di mobilizzazioni e manipolazioni HVLA del rachide toracico della giunzione cervico-dorsale e delle coste nell'arco di</p>	<p>e per il dominio <b>shoulder pain</b> (differenza di 2.0 punti [CI, 0.3 to 3.7 punti] su una scala di 21 punti) (valore p non riportato).</p> <p>No differenze statisticamente significative in <b>shoulder disability questionnaire</b> e qualità della vita percepita.</p> <p>Durante il follow-up, il GS ha registrato una variazione maggiormente significativa per il dominio "<b>fully recovered</b>" ( con differenza 17% [CI, da 0,0 a 31,4%]), come nei pazienti che hanno riferito di sentirsi curati (17 punti percentuali [CI, da 1,2 a 32,1 punti percentuali]) a 52 settimane. Nel dominio di <b>miglioramento del problema principale</b> era significativamente meno grave nei pazienti del GS a 26 settimane e a 52 settimane (differenza tra i gruppi, 1,2 punti [CI, da 0,2 a 2,2 punti] e 1,4 punti [CI, da 0,4 a 2,4 punti], rispettivamente, su una scala di 11 punti).</p> <p>Nei domini <b>shoulder pain</b> e <b>shoulder disability questionnaire</b></p>
--	--	---	--

		12 settimane; la scelta del punto d'applicazione della tecnica passava per l'indagare il segmento dolente e/o ipomobile, quindi non sappiamo quali e quanti pazienti hanno ricevuto manipolazioni alla cerniera cervico-toracica.		solo la disabilità della spalla ha raggiunto una differenza statisticamente significativa a 26 settimane (differenza, 12,7 punti [CI, da 1,3 a 24,1 punti] su una scala di 100 punti).
Land (2019) [42]	Il campione era composto da 30 uomini e 30 donne, con dolore anteriore attribuibile a Impingement sub-acromiale (SIS), distribuiti in maniera sbilanciata tra i 3 gruppi (11:9 gruppo	12 settimane di osservazione, in cui 9 terapie nel gruppo sperimentale 1-2 nelle prime 6 settimane. Valutazione in ingresso e a 6 e 12 settimane.  <b>Active control group</b> (n=24): ultrasuoni per 6 settimane, al	Outcome primari: R.O.M Toracico - Rotazione interna passiva articolazione Gleno omerale - Range posteriore di spalla	Alla sesta settimana, la valutazione dimostrava che i risultati dei gruppi sperimentale 1 che 2 erano superiori rispetto al controllo attivo per la <b>SPADI</b> , per <b>l'intrarotazione</b> e per il <b>ROM posteriore di spalla</b> (p<0.005); l'assunto non vale per la valutazione NPRS. No differenze statisticamente significative tra gruppo 1 e 2. I valori di SPADI erano superiori al MCID predefinito (variazione compresa tra 8 e 13) → gruppo sperimentale variazione interna

	<p>sperimentale 1, 12:8 gruppo sperimentale 2, 7:13 gruppo controllo).</p> <p>L'età compresa tra 40 e 60 anni (età media 51±5.4 anni).</p>	<p>termine entrambi i protocolli di esercizi domiciliari svolti dai due gruppi sperimentali fino alla 12° settimana.</p> <p><b>Gruppo sperimentale 1</b> (n=23): trattamento toracico alto per 6 settimane, a seguire esercizi a casa di mobilità toracica per le successive 6 settimane.</p> <p><b>Gruppo sperimentale 2</b> (n=22): trattamento dei tessuti molli posteriori della spalla per 6 settimane, insieme a esercizi di stretching della</p>	<p>Obiettivi secondari: NPRS spalla SPADI</p>	<p>21.04 ± 19.5; gruppo sperimentale spalla variazione interna 18,31 ± 11,1. Con la valutazione post hoc di Bonferroni, non si evidenziano differenze significative tra i due gruppi sperimentali. Anche per l'outcome IR passiva c'è stato un superamento del MCID.</p> <p>Tra la 6* e 12* settimana, i risultati sono stati mantenuti, con variazioni statisticamente significative solo per l'outcome SPADI; La variazione non ha però raggiunto il MCID predefinito.</p> <p>Analizzando i valori della valutazione <b>NPRS</b>, solo il cambiamento compreso tra la baseline e la 12* settimana risulta statisticamente significativo (p=0.04); nonostante questo, rispetto al valore MCID predefinito (2 punti), il gruppo sperimentale toracico ha riportato già alla valutazione in 6* settimana una variazione clinicamente rilevante, a differenza degli altri due gruppi. In 12* settimana, entrambi i gruppi sperimentali superano</p>
--	--	---	---	---

		<p>muscolatura posteriore di spalla nelle successive 6 settimane.</p>	<p>MCID predefinito. Gli autori non riportano valutazioni post hoc per il confronto between-group.</p> <p>Nel <b>Follow up di 6 mesi</b>, il miglioramento significativo nei punteggi SPADI è stato mantenuto dopo l'interruzione del percorso riabilitativo, in particolare nell'intervento toracico rispetto al gruppo di controllo attivo (<math>p = 0,05</math>) e nel gruppo terapia manuale spalla posteriore rispetto al gruppo di controllo attivo (<math>p = 0,02</math>). I cambiamenti nei punteggi SPADI tra la settimana 12 e 6 mesi non erano significativamente differenti tra i tre gruppi. Non vengono riportati i valori di NPRS.</p> <p>La flessione-estensione toracica e l'<b>angolo toracico</b> non hanno avuto variazioni significative nei 3 gruppi.</p>
--	--	---	---

## 4. Discussione

L'obiettivo della tesi è stato quello di fornire lo stato dell'arte della letteratura scientifica rispetto all'efficacia delle tecniche che sfruttano il concetto di interdipendenza regionale applicate al rachide toracico nella gestione di problematiche a carico del rachide cervicale (prima parte) e alla spalla (seconda parte), attraverso una Revisione Sistemica (RS) della letteratura.

### 4.1 Considerazioni rispetto alla ricerca e alla selezione degli studi

Il panorama scientifico attinente all'efficacia degli interventi oggetto di studio in pazienti affetti da disordini muscolo-scheletrici è in realtà estremamente più ampio, in termini di numerosità di pubblicazioni rispetto agli studi inclusi nella revisione, come effettivamente dimostrato dall'ammontare di RSs pubblicate sull'argomento [48] [49] [50] [51] [53] [54] [58] [60] [61] [62] [63] [64]. Tuttavia, la maggior parte degli studi presenti in letteratura non rispettavano i criteri d'inclusione; in particolare, il disegno iniziale di questa revisione prevedeva una selezione più specifica, raccogliendo e analizzando full text dove vi fosse una netta divisione tra il trattamento basato sull'interdipendenza regionale del rachide toracico e trattamenti diretti al distretto doloroso (cervicale/spalla).

### 4.2 Analisi dei risultati degli studi inclusi

Negli articoli inclusi le patologie del distretto cervicale e del distretto spalla sono diverse tra loro, per questo motivo si è scelto di suddividere gli RCT, che hanno superato il processo di screening, in base alla patologia trattata nel campione di studio. Questo passaggio ha permesso di dare maggiore ordine alla revisione, semplificando l'analisi dei risultati, e rendere più imminente e chiara la comprensione dell'efficacia nell'introdurre tecniche di interdipendenza regionale rispetto a trattamenti diretti alle strutture coinvolte nella problematica del campione di pazienti.

Il commento degli studi per la prima parte di revisione è stato quindi suddiviso per paragrafi come segue:

- 1) Cervicalgia in fase acuta: meglio trattamento distretto-specifico oppure sfruttare l'interdipendenza regionale?
- 2) Cervicalgia aspecifica non acuta: trattamento diretto o sfruttare l'interdipendenza regionale?
- 3) Dolore cervicale persistente: il ruolo dell'interdipendenza regionale.
- 4) Colpo di frusta: efficacia dell'approccio secondo il modello di interdipendenza regionale.

La seconda parte della revisione, dove si è valutata l'efficacia di trattamento di tecniche secondo il modello d'interdipendenza regionale tra torace e spalla, è stata articolata come segue:

- a) Rilevanza clinica delle tecniche d'interdipendenza regionale nella gestione dell'impingement subacromiale.
- b) Dolore di spalla: ruolo delle tecniche d'interdipendenza regionale come modifica del sintomo.

#### 4.2.1 Cervicalgia in fase acuta: meglio trattamento distretto-specifico oppure sfruttare l'interdipendenza regionale?

I risultati della ricerca, seguendo gli obiettivi della revisione, hanno portato due soli studi [38][40] che parlassero dell'efficacia di un trattamento basato sull'interdipendenza torace-cervicale in fase acuta di un paziente con Neck pain. Gli interventi messi a confronto differiscono tra i vari studi, in particolare nei gruppi di controllo: nel primo studio, il controllo era sottoposto a manipolazione cervicale, mentre nel secondo si erogavano terapie fisiche convenzionali. In entrambi gli studi si valutava il dolore con una scala comune (NPRS), mentre per valutare la disabilità si utilizzavano NDI e NPQ, due scale di misura distinte che non permetteranno un confronto diretto dei punteggi tra gli studi, ma solo la superiorità d'intervento.

Lo studio di Puentedura [38] indaga il confronto tra l'utilizzo di HVLA toracica versus HVLA cervicale, con un successivo programma di esercizi comune, nella gestione di Neck pain acuto. Il gruppo toracico riceveva 3 manipolazioni mirate al tratto alto-medio-basso

nelle prime due sedute, mentre nelle restanti 3 sedute eseguiva esercizi di ROM cervicale. Il gruppo cervicale veniva sottoposto a manipolazione dello stesso segmento del rachide in entrambe le direzioni nelle prime due sedute.

La popolazione inclusa nello studio a seguito dal primo screening utilizzando le CPR secondo Cleland [52] comprende 24 pazienti di età compresa tra 26-48 anni (età media 33.7, DS 6.4 anni), a prevalenza femminile (67% del totale).

Gli outcome primari osservati nello studio sono stati NDI e NPRS. Per entrambi, non si sono registrate differenze statisticamente significative nel confronto tra gruppi; un maggior numero di pazienti del gruppo cervicale ha raggiunto e sorpassato i valori di MCID e MCD.

In riferimento agli outcome secondari, il gruppo con trattamento diretto cervicale raggiungeva punteggi significativamente superiori ai questionari Fear Avoidance-Belive Questionnaire ( $p < 0.004$ ) (FABQ) che al Global Rating of Change (GROC) ( $p < 0.001$ ).

I pazienti del gruppo cervicale hanno dimostrato miglioramenti maggiormente significativi in tutti gli outcome, riportando minori effetti indesiderati.

Il limite principale di questo studio è l'introduzione delle Clinical Prediction Rules secondo Cleland [52], in cui i pazienti dovevano soddisfare ulteriori 4 su 6 criteri totali per accedere al trial: durata dei sintomi inferiori a 30 giorni, nessun sintomo distale alle spalle, estensione rachide cervicale non provocativa, punteggio FABQ riferito ad attività fisica inferiore a 12 punti, diminuzione cifosi toracica ed estensione cervicale inferiore a 30 gradi. Tutti questi parametri potrebbero aver indirizzato pazienti con caratteristiche specifiche, che hanno a loro volta condizionato l'andamento del recupero nei due gruppi del trial, nonostante le già citate CPR fossero d'indicazione al trattamento manipolativo toracico; sempre a causa di questa seconda selezione, il campione in esame era di dimensioni esigue (24 pazienti), ed essendo la popolazione prevalentemente femminile, non è chiaro se il risultato è generalizzabile ad ambo i sessi o se vi siano delle differenze. Infine, l'intento primario dello studio era dimostrare la validità delle Clinical prediction rules per la manipolazione toracica in pazienti con dolore cervicale acuto, e non indagare quale di questi due approcci (trattamento diretto VS trattamento secondo

interdipendenza regionale) fosse più efficace all'interno di questa popolazione di pazienti.

In conclusione, in pazienti con cervicalgia acuta selezionati con le CPR secondo Cleland [52], risultava più efficace l'approccio manipolativo diretto insieme a esercizi di ROM rispetto a un approccio basato sull'interdipendenza torace-cervicale con i medesimi esercizi.

Nonostante i limiti dello studio, la qualità metodologica misurata dallo strumento R.O.B 2 ha dimostrato un basso rischio di bias, rendendolo attendibile per la nostra analisi.

Nel paper di Gonzales-inglesias (2009) [40] viene valutata l'introduzione di HVLA toraciche all'interno di un programma di terapie fisiche in pazienti con dolore cervicale in fase acuta.

A 1 settimana dalla conclusione dei trattamenti nella valutazione tra i gruppi, i pazienti sottoposti alle manipolazioni toraciche, insieme a programma di terapia fisica convenzionale, ha ottenuto risultati migliori rispetto al gruppo trattato con il solo programma di terapia fisica convenzionale, eccedendo i valori MCID per il dolore e dimostrando un large effect size per dolore e disabilità.

Da questo studio emerge come, l'introduzione di tecniche mirate al rachide toracico possano migliorare i risultati di un programma di terapie fisiche mirate al rachide cervicale in pazienti con dolore cervicale acuto nel breve termine, in particolare nel ridurre dolore e disabilità.

Il limite principale che emerge dopo l'analisi è la mancanza di un follow-up per valutare l'andamento dei due gruppi, analizzando se nel medio e lungo termine sussistano o regrediscano le differenze in termini di risultati. La valutazione dello studio tramite lo strumento R.O.B 2 lo ha giudicato a basso rischio di Bias.

Vista l'esiguità degli studi e dei campioni, la varietà degli interventi e gli obiettivi primari di questi RCT, non si possono trarre conclusioni definitive e generalizzabili sull'importanza nell'introdurre tecniche d'interdipendenza regionale all'interno di un programma di fisioterapia per la gestione del dolore cervicale acuto in pazienti giovani (l'età dei due campioni è compresa tra 23-48 anni); possiamo però asserire che, visti

risultati positivi nel breve termine, la manipolazione toracica in aggiunta alla terapia fisica sia superiore alla sola terapia fisica diretta al distretto cervicale, nel ridurre dolore e disabilità nel breve termine.

Visto lo studio di Puentedura (38), non è chiaro se la manipolazione cervicale sia da preferire rispetto la manipolazione toracica in questa tipologia di pazienti; le raccomandazioni secondo recenti linee guida [55] indicano una raccomandazione di grado B per l'utilizzo delle manipolazioni toraciche, di grado C per le HVLA cervicali. Potrebbe esser utile l'introduzione della manipolazione toracica in uso esclusivo qualora le condizioni cliniche del paziente suggeriscano controindicazioni a trattamenti diretti del distretto cervicale. Entrambi gli studi esaminati sono stati giudicati a basso rischio di Bias, rendendo i risultati estrapolati attendibili.

I risultati dei due studi esaminati e delle conclusioni che ne traiamo sono in accordo con le attuali linee guida per la gestione del neck pain in fase acuta [55]; inoltre, questo sottocapitolo di revisione dimostra consistenza nei risultati ottenuti, concordi con RSs [58][59] pubblicate rispettivamente nel 2014 e nel 2011.

#### 4.2.2 Cervicalgia aspecifica non acuta: trattamento diretto o sfruttare l'interdipendenza regionale?

Dallo screening delle banche dati sono risultati ammissibili 3 articoli dove venivano somministrati trattamenti basati sull'interdipendenza regionale torace-cervicale nel paziente con disordini cervicali aspecifici. In questa parte, i gruppi confrontati e gli interventi erano più uniformi: nel primo studio [33], vi è un confronto tra trattamento manuale cervicale e toracico e sola TM cervicale; nel secondo [36] vi era un controllo che svolgeva un programma fisioterapico multimodale cervicale confrontato con stesso programma multimodale e HVLA toracico; in ultimo [47], programma multimodale cervicale confrontato con lo stesso programma multimodale cervicale unito a HVLA toracica. Gli outcome che misuravano dolore (NPRS) e disabilità percepita (NDI) erano comuni a tutti gli studi; inoltre, Masaracchio [36] e Khoja [47] valutano anche la variazione generale di salute percepita dai pazienti (GROC). La valutazione del ROM è svolta esclusivamente nel paper di Khoja [47].

Nella pubblicazione del gruppo guidato da Arsh (2020) [33], si confronta terapia manuale cervicale insieme a trattamento toracico rispetto al solo trattamento manuale cervicale; alla valutazione, successiva all'ultimo trattamento, i dati raccolti suggerivano una variazione intra-group con punteggi migliori rispetto al dolore (NPRS) ( $p=0,02$ ) e alla disabilità percepita (NDI) ( $p=0,03$ ) nel gruppo sperimentale rispetto al controllo.

Rispetto il dominio dolore (NPRS) non era stato posto un MCID interno, ma rifacendoci allo studio di Cleland [56], posto a 1.3, entrambi i gruppi lo eccedono, con punteggio maggiore per il gruppo sperimentale: pre  $5.55\pm 1.19$ , post  $1.30\pm 0.97$  gruppo sperimentale VS pre  $5.41\pm 1.37$ , post  $2.35\pm 1.61$ , differenza tra gruppi 1.05 in favore del gruppo sperimentale. Quindi avviene per entrambi i gruppi una variazione interna clinicamente rilevante, a differenza del confronto tra gruppi.

Nel dominio della disabilità, valutato con il Neck Disability Index, non era stato posto un MCID predefinito, ma rifacendoci ai valori suggeriti nello studio analizzato successivamente [51] si pone a posteriori al 14%. Ebbene: gruppo sperimentale pre  $20.4\pm 7.78$  – post  $7.50\pm 5.52$ , gruppo controllo pre  $23.8\pm 9.40$  - post  $12.4\pm 7.05$ ; variazione interna GS 12,9%, variazione interna GC 11,4%. Nel confronto tra gruppi, 1,5% in favore del gruppo sperimentale; i risultati non hanno raggiunto il MCID.

L'efficacia riscontrata suggerisce come l'introduzione di tecniche di terapia manuale toracica, basate sull'interdipendenza regionale, all'interno di trattamenti manuali diretti cervicali, possano influire sull'andamento del dolore percepito a livello cervicale nel breve termine; riferendoci alla disabilità, la variazione non è stata clinicamente rilevante nel breve termine, nonostante si siano registrati effetti superiori nel gruppo sperimentale. La mancanza di follow up non permette di trarre le medesime conclusioni per un lasso di tempo maggiore. Inoltre, la prevalenza di uomini nel campione in esame, in una patologia dove incidenza e prevalenza sono sbilanciate verso il genere femminile, potrebbe alterare l'interpretazione dei risultati e l'applicabilità in una situazione standard.

I limiti dello studio sono quindi rappresentati dal numero, e dalla composizione del campione, dovuta alla provenienza del campione in esame, dove è presente una società con divario sociale maschio femmina, in cui sussiste la difficoltà d'accesso per le donne ai servizi assistenziali. In ultimo, la valutazione R.O.B 2 ci suggerisce l'alto rischio di bias

all'interno dello studio, in particolare sui rischi legati alla modalità in cui gli autori hanno deciso di riportare i risultati dei campioni.

Nel RCT di Masaracchio (2013) [36] 66 persone con diagnosi di cervicalgia meccanica venivano suddivise e gestite con due protocolli che confrontavano terapia manuale cervicale isolata rispetto allo stesso trattamento unito a tecniche HVLA toraciche.

Il gruppo sperimentale riportava una variazione interna che eccedeva MDC e MCID sia per dolore che per disabilità percepita ( $p < 0.001$ ); nel confronto tra gruppi, la variazione era sempre in favore del gruppo sperimentale ( $p < 0.001$ ). Nell'outcome secondario percezione di cambiamento, si registrava una variazione interna maggiore e numericamente superiore nel gruppo sperimentale ( $p < 0.001$ ).

L'analisi dei risultati conclude che i cambiamenti clinicamente rilevanti riscontrati nel breve termine consigliano l'abbinamento di tecniche HVLA toraciche, secondo il modello d'interdipendenza regionale, insieme a mobilizzazioni del distretto cervicale, per ridurre dolore e disabilità.

I limiti dello studio sono rappresentati dalla mancanza di un follow up successivo, fondamentale per misurare i risultati ottenuti nel medio e lungo termine; inoltre, la presenza all'interno del campione in esame di una popolazione prevalentemente femminile (52 donne vs 14 uomini), ci impedisce di estendere il risultato all'interno di una popolazione generale, nonostante la superiore incidenza e prevalenza del neck pain aspecifico nelle donne. Grazie lo strumento R.O.B. 2 lo studio è stato giudicato a basso rischio di bias, attribuendo sicurezza ai risultati riscontrati.

In ultimo, Khoja et al. (2015) [47] propongono un trial pilota di 22 pazienti, con cervicalgia meccanica, suddivisi in 2 gruppi, in cui si confrontava programma multimodale cervicale nel gruppo di controllo rispetto allo stesso programma unito a tecniche HVLA toraciche.

I cambiamenti registrati indicavano un superamento del MCID posti nello studio per i domini NPRS (2 punti) e NDI (10%) per entrambi i gruppi, in particolare:

la variazione interna a 6 settimane risultava per entrambi i domini statisticamente significativa nel gruppo sperimentale, nel gruppo di controllo la variazione lo è stato solo

per il dominio dolore; nel confronto between-group, la variazione non è risultata statisticamente significativa, risultato confermato da un piccolo effect sizes ( $d < 0.3$ ). La percezione generale di cambiamento è stata superiore nel gruppo sperimentale.

Nella valutazione del ROM cervicale l'entità dei cambiamenti era piccola e inferiore ai minimi cambiamenti rilevabili (MCID) stabiliti per queste misure. Nel confronto tra gruppi, nessun movimento ha raggiunto una significatività statistica, ma si è raggiunto un effect size moderato ( $d = 0.55$ ) nell'estensione e un effect size lieve ( $d = 0.31$ ) nella flessione in favore del gruppo sperimentale.

Gli autori concludono che i risultati ottenuti nelle prime 2 settimane suggerivano un'accelerazione nel recupero del gruppo trattato con HVLA toraciche unite al programma multimodale cervicale, rispetto all'esclusivo trattamento multimodale cervicale, nei domini dolore e disabilità, mentre alla dimissione dal trattamento i gruppi riportavano punteggi simili, non riducendo il periodo necessario per le cure. I risultati sono difficilmente generalizzabili, poiché i trattamenti diretti erogati a livello cervicale venivano erogati a seconda dell'approccio e degli impairment rilevati dal fisioterapista. Queste scelte non sono state riportate nei risultati, quindi non sappiamo in quale misura i valori ottenuti dai due gruppi possano esser stati influenzati. Non conosciamo gli effetti dei trattamenti nel medio e lungo termine per mancanza di follow-up.

Dei diversi limiti, uno in particolare mina all'applicabilità di questa revisione sistematica: in primis, la popolazione non ha una stadiazione temporale omogenea della patologia, raggruppando individui in fase acuta, subacuta e cronica. Perciò dei risultati ottenuti non sappiamo come i trattamenti abbiano inciso nelle diverse popolazioni, riportando la media dei risultati. Inoltre, il campione in esame è piccolo e potrebbe aver compromesso il confronto dei risultati, nonostante le variazioni siano supportate da effect size coerenti. In ultimo, non si conoscono gli effetti a medio e lungo termine nei due gruppi per mancanza di un follow-up.

Il moderato rischio di Bias rilevato tramite il tool R.O.B 2 indica che lo studio potrebbe non essere completamente affidabile, in particolare la mancanza di alcuni dati rispetto gli outcome registrati non garantiscono la veridicità dell'effetto.

Dall'analisi dei risultati riscontrati nella letteratura, gli studi inclusi in questa parte di revisione sono concordi nell'affermare l'efficacia dell'utilizzo di tecniche toraciche abbinata, in ottica d'interdipendenza regionale, a tecniche dirette per disordini aspecifici del rachide cervicale, in particolare:

- Tutti gli studi esaminati [33][36][47] sono concordi nell'affermare che l'aggiunta di tecniche manuali al rachide toracico all'interno di trattamenti diretti al distretto cervicale sia utile per ridurre nel breve termine disabilità percepita e dolore nella regione.
- Questo beneficio sembra ridursi nel tempo, come si evince dall'unico studio con breve follow up [47], uniformando i risultati all'interno dei campioni; servono però prove più solide per poter trarre conclusioni definitive nel medio e lungo termine.
- Non è stato valutato l'utilizzo esclusivo di tecniche toraciche rispetto ai programmi multimodali degli studi, e di conseguenza non si conosce la dimensione dell'effetto del trattamento secondo l'interdipendenza regionale isolato. Sarebbe interessante riproporre i disegni di studio in RCT a tre bracci, valutando l'influenza della terapia manuale toracica isolata.

La qualità metodologica degli studi esaminati è giudicata mediamente a moderato rischio di Bias, e quindi i risultati presi in esame possono esser stati condizionati dagli autori stessi.

Il risultato ottenuto è in accordo con le recenti linee guida pubblicate per i problemi a carico del rachide cervicale [55], e il presente sottoparagrafo risulta consistente nei risultati ottenuti e concorde con una RS [60] pubblicata nel 2013.

#### 4.2.3 Dolore cervicale persistente: il ruolo dell'interdipendenza regionale.

L'indagine svolta ai fini della tesi ha portato a selezionare 3 RCT [35] [37] [39] per valutare l'efficacia dell'approccio secondo interdipendenza regionale nel dolore cervicale persistente. Gli articoli coerenti con il quesito di ricerca avevano profonde differenze rispetto la tipologia d'interventi confrontati:

- 1) il primo [35] confronta un programma d'esercizi di rinforzo unito a HVLA toracico rispetto ai soli esercizi;
- 3) il secondo [37] confronta HVLA cervicale con HVLA toracia;
- 4) in ultimo [39], si confronta un trattamento multimodale affiancandoci HVLA toraciche rispetto al solo trattamento multimodale.

Inoltre, anche le misure di outcome applicate differivano:

- 1) Nel primo articolo, venivano indagati la forza dei flessori craniocervicali, il dolore tramite scala VAS, disabilità con NDI e il ROM cervicale
- 2) Il secondo articolo analizzava la variazione nel dolore percepito (NPRS), il Pressure Pain Threshold e il ROM cervicale
- 3) In ultimo, si indagavano il dolore percepito (NPRS), la disabilità tramite il questionario NPQ e il ROM cervicale.

Il confronto dei risultati sarà svolto valutando l'interazione dell'interdipendenza regionale in categorie generiche, in particolare dolore riferito dal paziente, disabilità percepita e impairment motori.

Lee (2016) [35] propone un RCT con 51 pazienti affetti da cervicalgia cronica (>3 mesi), suddivisi in 3 gruppi e trattati lungo 10 settimane, per una durata massima di 35 minuti a trattamento. Il campione era composto da una popolazione di età 18-60 anni. Non sono riportati i valori antropometrici e di età media dei partecipanti, ma gli autori dichiarano nessuna differenza tra i gruppi per sesso, età, altezza, peso alla baseline.

I risultati di questo studio a tre bracci riportano variazioni statisticamente significative in favore del Gruppo A per tutti i domini alla valutazione in 10\* settimana; in particolare si è registrata una larga variazione dell'effetto per la forza e resistenza dei muscoli flessori cranio-cervicali profondi, un large effect size per il dolore misurato tramite scala VAS, un large effect size per la disabilità percepita misurata tramite NDI versione coreana e un moderato effect size per ROM flesso-estensione cervicale e ROM flesso-estensione toracica.

In sintesi, l'utilizzo di manipolazione toracica in aggiunta ad esercizi di rinforzo dei muscoli cranio cervicali sembra superiore nel migliorare dolore, disabilità percepita,

forza mm. Craniocervicali e ROM cervicale e toracico rispetto al solo rinforzo dei muscoli Craniocervicali in pazienti con cervicaglia cronica; rispetto a un gruppo di controllo, entrambi i gruppi hanno registrato effetti superiori misurati tramite la K di Cohen.

I limiti dello studio sono la mancanza di dati riguardo i parametri antropometrici del campione; questo inoltre è composto da una popolazione piccola. La mancanza di follow up per valutare effetti sul medio e lungo periodo non permette di stimare la variazione degli effetti nei 3 gruppi.

La valutazione tramite R.O.B 2 giudica il paper ad alto rischio di Bias.

Nel trial clinico randomizzato svolto da Martinez-Segura et al. (2012) [37] si valutano l'impatto delle manipolazioni HVLA cervicali (suddivise in due gruppi secondo destra e sinistra) rispetto le manipolazioni HVLA toraciche, in una popolazione di 90 pazienti con cervicaglia meccanica bilaterale cronica, valutando in modalità pre-post i cambiamenti immediati in dolore (NPRS), PPT (Pressure Pain Threshold) e ROM cervicali.

I risultati ottenuti nell'immediato post trattamento dimostravano cambiamenti simili nei 3 gruppi per PPT ( $p < 0.001$ ) e ROM cervicale ( $p < 0.001$ ); non siano state raggiunte le soglie di Minimal Detectable Changes (MDC).

Non era stato fissato un valore a priori di MCID, ma rifacendoci agli studi di Cleland [56] le variazioni misurate con la scala NPRS lo superavano in tutti i gruppi ( $p < 0.001$ ), senza differenze statisticamente significative nel confronto tra i gruppi ( $p = 0.923$ ), né differenze tra i generi del campione.

Gli autori concludono suggerendo l'efficacia dell'introduzione di queste tecniche in apertura di un programma riabilitativo per ridurre il dolore percepito nell'immediato e migliorare il ROM cervicale; vista la mancanza di una variazione significativa nel confronto tra i risultati, si può desumere che la scelta del segmento da trattare vada assunta valutando i rischi intrinseci nell'applicazione della tecnica sul paziente.

Lo studio presenta dei limiti: la mancanza di un gruppo di controllo non ci permette di valutare se le variazioni registrate dipendano in maniera diretta dagli interventi, oppure subentrano anche gli effetti legati al contesto e alle aspettative dei pazienti; la mancanza di follow up non permette di studiare possibili cambiamenti nel breve – medio e lungo

termine dei pazienti. La valutazione R.O.B. 2 ha classificato lo studio a basso rischio di Bias.

In ultimo, nello studio di Lau (2011) [39] 120 pazienti con dolore cervicale cronico venivano suddivisi in un gruppo di controllo dove si svolgeva un trattamento multimodale diretto cervicale, e gruppo sperimentale dove si introduceva una tecnica di HVLA toracica da supino unita alla stessa terapia del gruppo di controllo.

Alle valutazioni al termine del ciclo riabilitativo, i punteggi ottenuti nel confronto tra gruppi dal gruppo sperimentale sono superiori per i principali item, in particolare rispetto dolore e disabilità.

Il trend viene confermato nei follow up a 3 e 6 mesi, confermando un miglioramento degli outcome più significativo per il gruppo dove s'introduceva il trattamento HVLA toracico secondo il modello d'interdipendenza regionale.

Il principale limite di questo studio è la mancanza di un vero gruppo di controllo, dove venisse applicato un intervento SHAM toracico per valutare se la magnitudine dell'effetto fosse realmente attribuibile all'intervento, oppure se il risultato combinasse l'effetto delle manovre insieme ai fattori di contesto.

Lo studio è stato valutato a basso rischio di bias attraverso il tool R.O.B 2.

Nonostante la varietà delle misure di outcome introdotte per indagare l'effetto dell'intervento all'interno di un piano riabilitativo per il dolore cervicale cronico, i risultati degli studi sono moderatamente in accordo nell'esprimersi a favore nell'introduzione di tecniche di terapia manuale che sfruttino l'interdipendenza regionale toracica, in particolare:

- 2 studi [35][39] sono in accordo per una riduzione maggiore del dolore nel breve termine se introdotta in programmi multimodali, per ridurre dolore e disabilità nel breve termine. I follow up dello studio di Lau (39) riportano il mantenimento della superiorità di risultato raggiunta. Martinez-Segura (37), sempre contestualmente alla riduzione del dolore nel breve termine, hanno visto come

le tecniche toraciche siano efficaci al pari di trattamenti diretti al distretto cervicale, in accordo con la revisione sistematica di Masaracchio [51].

- 2 studi [35][39] hanno registrato un'efficacia nella riduzione della disabilità percepita nel breve termine; i follow up dello studio di Lau [7] riportano il mantenimento della superiorità di risultato raggiunta.
- 3 studi [35][37][39] riportano risultati superiori nel miglioramento del ROM cervicale.
- 2 degli studi esaminati sono stati giudicati a basso rischio di bias [37][39], mentre 1 [35] ad alto rischio di bias.

I risultati ottenuti da questa revisione sono concordi con le recenti linee guida [55] per la gestione del Neck Pain; i risultati di questo sottoparagrafo risulta consistente nei risultati ottenuti e concorde con tre RSs [49][60][62].

#### 4.2.4 Colpo di frusta: efficacia dell'approccio secondo il modello di interdipendenza regionale.

De-las-Peñas et al. (2004) [41] propongono un trial clinico randomizzato a cui partecipavano 88 pazienti, con diagnosi di colpo di frusta. Il campione era composto da 40 uomini e 48 donne, di età compresa tra 22 e 44 anni (età media 31.2 anni).

I pazienti venivano suddivisi in due gruppi e sottoposti a 15 trattamenti, confrontando gli effetti di un approccio multimodale con lo stesso approccio, ma con l'aggiunta di HVLA toracica in 5\* e 10\* seduta.

I risultati riportano un miglioramento statisticamente significativo per la VAS cervicale in favore del gruppo sperimentale dopo la 2° manipolazione.

I limiti dello studio sono rappresentati dalla numerosità campionaria, dalla mancanza di un follow up per analizzare gli effetti nel medio e lungo termine, e dalla mancanza di completezza dei dati riportati; quest'ultimo punto è confermato tramite il tool R.O.B 2, giudicando lo studio ad alto rischio di bias.

La presenza di un unico studio non permette una valutazione oggettiva dell'introduzione di tecniche di terapie manuale basate sull'interdipendenza regionale torace/cervicale nei pazienti con WAD; inoltre, la mancanza di riscontri all'interno delle recenti linee guida [55] non ci permette d'interpretare i risultati ottenuti. Tuttavia, si può ipotizzare che l'utilizzo dell'interdipendenza regionale possa risultare utile per ridurre il dolore nel breve termine, se unito a un approccio basato sull'esercizio terapeutico del distretto cervicale, come da linee guida [55].

## Sezione interdipendenza torace - spalla

### 4.2.5 Impingement subacromiale: efficacia clinica delle tecniche d'interdipendenza regionale

In questo sottoparagrafo si analizzano 2 RCT [42][43] per valutare l'efficacia dell'introduzione di tecniche basate sull'interdipendenza regionale Torace-Spalla in pazienti con impingement subacromiale. I due articoli presentano differenze tra gli interventi nei gruppi, in particolare nel primo [42] viene svolto un confronto a tre bracci d'intervento, mentre nel secondo si confronta un approccio multimodale con o senza HVLA toracica. Le valutazioni sono accomunate dalle medesime misure di outcome: in entrambe si valuta dolore di spalla (NPRS), disabilità percepita (SPADI) e ROM articolare (outcome secondario).

Land (2019) [42] propone un RCT in doppio cieco dove 60 pazienti, con dolore anteriore attribuibile a Impingement sub-acromiale, venivano suddivisi in 3 gruppi, così da valutare l'impatto di terapia manuale toracica e terapia manuale diretta alla spalla rispetto a un controllo attivo.

Alla prima valutazione in sesta settimana, entrambi i gruppi sperimentali avevano punteggi migliori del controllo attivo (dove si facevano ultrasuoni ed esercizi) per disabilità (SPADI) con valori superiori rispetto MCID predefinito; non si evidenziano differenze significative tra i due gruppi sperimentali, dimostrando come entrambi i trattamenti manuali migliorino la percezione di disabilità nel breve termine.

Tra la 6\* e 12\* settimana, i risultati sono stati mantenuti, con variazioni statisticamente significative solo per l'outcome SPADI; la variazione non ha però raggiunto il MCID predefinito. Questo ci indica come i risultati ottenuti con le prime sei settimane di terapia manuale venga poi mantenuto tramite lo svolgimento di esercizi domiciliari.

Analizzando i valori della valutazione NPRS nonostante raggiungano variazioni statisticamente significative solo in 12\* settimana, rispetto al valore MCID predefinito (2 punti) il gruppo sperimentale toracico ha riportato già alla valutazione in 6\* settimana una variazione clinicamente rilevante, a differenza degli altri due gruppi. In 12\* settimana, entrambi i gruppi sperimentali superano MCID predefinito, dimostrando che

entrambe le terapie manuali applicate sono in grado di produrre cambiamenti clinicamente rilevanti nei pazienti con dolore da impingement subacromiale. Gli autori non riportano valutazioni post hoc per il confronto between-group, quindi non possiamo affermare con certezza quale degli interventi sia superiore.

Nel Follow up di 6 mesi, il miglioramento significativo nei punteggi SPADI è stato mantenuto dopo l'interruzione del percorso riabilitativo.

Ad ogni modo, la mancanza di significatività statistica nel confronto tra i due gruppi sperimentali suggerisce che entrambe le modalità di trattamento abbiano influenze positive sul dolore e la disabilità nei pazienti con dolore anteriore per impingement subacromiale.

Un importante limite dello studio i dati riportati: della scala SPADI sono completi, a differenza dei valori NPRS. L'elevato drop out nel gruppo di controllo attivo (8 pazienti alla 12<sup>a</sup> settimana) potrebbe aver influito sul calcolo della variazione statistica; in ultimo, la dimensione campionaria analizzata è di dimensioni ridotte. La valutazione R.O.B 2 ha giudicato l'articolo a moderato rischio di Bias.

Il gruppo di Haider et al. (2018) [43] coinvolge 40 pazienti affetti da sindrome da impingement sub-acromiale: nel RCT, il gruppo sperimentale veniva trattato con 1 mobilizzazione toracica e 3 Manipolazioni toraciche, in distretti toracici diversi, insieme a trattamento multimodale diretto alla spalla; il gruppo di controllo svolgeva solo il trattamento multimodale diretto.

Nella valutazione alla conclusione dei trattamenti, il gruppo sperimentale ha raggiunto una variazione maggiormente significativa nei domini dolore e disabilità, in particolare:

- Per la scala NPRS, posto MCID a 2 come nello studio di Land [42], entrambi i gruppi ottengono risultati clinicamente rilevanti; questo non avviene nel confronto between-group.
- Analizzando i valori rilevati alla SPADI, posto MCID comprese tra 8 e 13 come nello studio di Land [42], entrambi i gruppi ottengono risultati clinicamente rilevanti, con una variazione media maggiore per il gruppo sperimentale; nel confronto tra gruppi, la differenza non raggiunge, per poco, il valore MCID.

Lo studio presenta dei limiti: la mancanza di follow-up non permette di determinare l'evoluzione dell'effetto nei due gruppi nel tempo, indicandoci solamente gli effetti nel breve termine; la dimensione ridotta del campione rende difficile generalizzare i risultati nella popolazione; inoltre, la scarsa scolarizzazione dei soggetti campionati potrebbe aver alterato la raccolta dei risultati. In ultimo, secondo la valutazione R.O.B 2, lo studio presenta un alto rischio di Bias.

L'analisi di due RCT con misure di outcome sovrapponibili non ci permette di trarre conclusioni definitive per il ruolo effettivo di tecniche d'interdipendenza regionale mirate al torace per impieghi sub-acromiale di spalla. Tuttavia, dai risultati emerge come il trattamento toracico abbia effetti simili, in riferimento al primo paper [42], al trattamento dei tessuti molli posteriori della spalla se svolti insieme a un programma d'esercizio, rispetto dolore e disabilità nel breve e medio termine; entrambi gli interventi sono comunque superiori a un trattamento che preveda soli esercizi home-based nel breve termine. La superiorità dell'effetto scompare nel lungo termine, con risultati sovrapponibili in tutti i gruppi d'intervento. Inoltre, sembra che l'introduzione di tecniche HVLA toraciche all'interno di un programma fisioterapico multimodale (terapie fisiche, rinforzo e mobilità) sia superiore allo stesso programma svolto in maniera isolata rispetto dolore, disabilità percepita e limitazione articolare nel breve termine.

I risultati sono in accordo con RS pubblicata in letteratura nel 2017 [63], rendendoli consistenti.

4.2.6 Dolore di spalla: ruolo delle tecniche d'interdipendenza regionale come modifica del sintomo.

Nello studio di Bergman (2004) [44] si confrontavano interventi che prevedevano tra usual care (prevalentemente farmacologica) e usual care insieme a terapia manuale toracica, così da confrontare, oltre agli outcome prestabiliti, anche quante volte i pazienti si rivolgevano dal medico di medicina generale, misurando i costi effettivi.

Da un gruppo iniziale di 150 pazienti con dolore di spalla aspecifico si formavano un gruppo sperimentale e un gruppo di controllo. I risultati erano incoraggianti nel gruppo

sperimentale: per tutti i domini utilizzati, tranne le scale Shoulder disability Questionnaire e EuroQol health states, si è riscontrata una variazione statisticamente significativa, senza però sapere quale fosse il valore di p fissato e raggiunto. Inoltre, all'interno dello studio non sono stati riportati né i valori di MCD, né MCID.

Nei follow-up aumentavano i pazienti nel gruppo sperimentale che riportano migliori outcome, in particolare a 26 settimane i risultati della scala **Shoulder disability Questionnaire** raggiungono la significatività statistica (valore p non riportato), confermando la tendenza al generale miglioramento maggiormente significativo a favore del gruppo sperimentale.

I principali limiti dello studio sono rappresentati da come gli autori hanno riportato i dati statistici, non riportando i valori di significatività per gli outcome misurati; inoltre, l'utilizzo di misure di outcome e questionari di valutazione poco oggettivabili non ci permette di confrontare lo studio con i due precedenti. In ultimo, ai fini della tesi non possiamo discernere i pazienti trattati solamente alla cerniera cervicotoracica da chi ha ricevuto un intervento con focus toracico nel campione dei pazienti. La valutazione R.O.B 2 valuta lo studio ad alto rischio di Bias.

I risultati di questo studio sono inconcludenti per affermare che il trattamento toracico sia superiore/inferiore/sovrapponibile ad altri interventi fisioterapici, perché si confronta con una terapia medica farmacologica, peraltro somministrata in entrambi i gruppi prima dell'intervento di manipolazione toracica. Ad ogni modo, la manipolazione toracica sembra migliorare il decorso del dolore aspecifico di spalla, sia per il dolore percepito che per la disabilità. Da una RS del 2015 [64] in cui era incluso anche lo studio in questione, sono state tratte le medesime conclusioni, dando consistenza alla nostra analisi.

### 4.3 Punti di forza del lavoro di revisione

I punti di forza della presente revisione sono stati garantiti da:

- accesso a *full text* grazie al sistema di *network* bibliotecario NILDE dell'Università degli Studi di Genova;
- processo di selezione degli studi e valutazione della qualità metodologica effettuata separatamente da due autori indipendenti;
- inclusione di soli studi RCT, consentendo di fornire una risposta più chiara a quesiti di efficacia di intervento come quello di questa revisione;
- Al fine d'includere il maggior numero di testi possibili è stato eseguito un accurato *screening* delle bibliografie di 15 RSs pubblicate in letteratura, nonché degli *RCTs* candidati alla selezione tramite lettura dei *full-texts*.

### 4.4 Limiti

In questa RS sono stati imposti a priori limiti rispetto alla lingua di pubblicazione (italiano e inglese); sono state consultate solo alcune banche dati, in particolare non sono state utilizzate CINAHL, Embase, Google Scholar, ScienceDirect, BIOMED Central e Web of Science, con rischio di potenziale perdita di risultati eleggibili.

In riferimento ai risultati, non è stato possibile eseguire alcuna metanalisi in ragione dell'elevata eterogeneità degli *RCTs* inclusi, e non è stata eseguita alcuna analisi rispetto ad altri outcome legati ad esiti non ritenuti primari con il quesito di ricerca.

Infine, la ridotta esperienza del primo revisore nel condurre una revisione sistematica e nella metodologia di valutazione degli studi ed analisi dei risultati potrebbe aver comportato errori durante la creazione dell'elaborato.

## 5. Conclusioni

Alla luce dell'analisi della letteratura svolta in questo progetto di tesi è possibile confermare che un approccio basato sull'interdipendenza regionale mirato al rachide toracico, se inserito all'interno di un approccio multimodale, possa essere utile per ridurre dolore e disabilità nel breve termine in pazienti con problematiche legate al rachide cervicale o con dolore di spalla. Il panorama scientifico sull'interdipendenza regionale risulta ampio, ma l'eterogeneità degli studi e delle misure di outcome non permette valutazioni accurate della dimensione dell'effetto limitato di tale trattamento. Nel dolore cervicale acuto, l'utilizzo di tecniche toraciche sembra favorire una precoce riduzione del dolore e della disabilità; non è chiaro se questo effetto perduri nel medio-lungo termine. Nel dolore cervicale aspecifico, il modello d'interdipendenza torace-cervicale trova buona efficacia nella riduzione del dolore e della disabilità nel breve termine, in abbinamento a tecniche dirette al distretto cervicale; questo effetto tende a ridursi nel tempo, portando a risultati simili nelle popolazioni di pazienti trattati con tale approccio rispetto a quello diretto al distretto. Nel dolore cervicale persistente, l'introduzione del modello d'interdipendenza all'interno di un approccio multimodale sembra portare benefici nel breve termine rispetto a dolore e disabilità percepite dal paziente sia nel breve che nel medio-lungo. Nel dolore da impingement sub-acromiale di spalla, l'esiguità degli studi e la varietà delle misure di outcome non permettono di trarre conclusioni definitive, anche se sembrerebbe che nel breve termine, all'interno di un programma multimodale, il trattamento secondo l'interdipendenza regionale possa apportare benefici nel ridurre dolore e disabilità; questa superiorità tende a disperdersi nel tempo, uniformando i risultati tra gruppi nel medio-lungo termine. Sono stati indagati anche gli effetti all'interno di popolazioni con disordini cervicali derivanti da WAD e disordini di spalla aspecifici, ma la presenza di un unico studio per categoria non ha permesso un confronto all'interno della revisione; dai dati emersi, possiamo ipotizzare che questa tipologia di pazienti potrebbe trarre benefici nel breve termine dalle tecniche d'interdipendenza regionale, in particolare rispetto a dolore e disabilità percepita, se inseriti in programmi multimodali.

## 5.1 Implicazioni per la pratica clinica

Vi sono incoraggianti evidenze, seppur di bassa qualità, in favore di un approccio multimodale, basato sia sul trattamento secondo l'interdipendenza regionale che sul trattamento diretto, per problematiche che coinvolgono il distretto cervicale e della spalla.

Prove di efficacia preliminari provenienti da RCTs metodologicamente ben condotti hanno descritto una superiorità degli interventi fondati sul modello d'interdipendenza regionale nell'accelerare inizialmente il recupero dei pazienti con problematiche legate al rachide cervicale, in particolare per dolore e disabilità percepiti dal paziente; non è ancora chiaro se alcune tecniche, in particolare HVLA toraciche e cervicali, abbiano risultati sovrapponibili e quindi la scelta di utilizzo preferenziale sia dettato da rischio clinico e preferenze del paziente. Per quanto riguarda il distretto spalla, sembra che approccio diretto e indiretto (interdipendenza regionale) si equivalgano in fase iniziale, se inseriti all'interno di un programma multimodale.

In conclusione, nonostante l'iniziale accelerazione riscontrata nel recupero, questa tende a ridursi dopo breve, uniformando i risultati tra i gruppi trattati sia con interventi diretti che con modelli d'interdipendenza regionale.

## 5.2 Implicazioni per la ricerca

Grazie al lavoro di tesi, è emersa una lacuna all'interno della letteratura: l'ostacolo principale riscontrato è stata la mancanza di RCT che indagassero gli effetti di un trattamento basato sull'interdipendenza regionale isolato, confrontandolo con altre terapie dirette al distretto interessato.

Sarebbe auspicabile per ricerche future:

- Costruire RCT con confronti netti tra gli interventi, così da misurare e confrontare gli effetti dei trattamenti singoli;
- Distinguere le popolazioni dei soggetti all'interno degli studi, così da comprendere meglio in quale fase di malattia il trattamento secondo l'interdipendenza può generare maggiori benefici.

- Valutare l'efficacia del solo trattamento secondo interdipendenza regionale rispetto un trattamento multimodale che lo comprenda;
- Effettuare studi con follow-up, per indagare gli effetti a medio e lungo termine all'interno delle popolazioni coinvolte, per comprendere se l'introduzione di tecniche secondo l'interdipendenza regionale apporti un valore aggiunto oppure se i risultati tendano ad appaiarsi nel lungo termine.
- Indagare maggiormente il ruolo della terapia manuale, in particolare dell'interdipendenza regionale, nei *Whiplash associated disorder (WAD)*.

## Key points

- L'interdipendenza regionale rappresenta un argomento di frequente dibattito all'interno della letteratura scientifica; le prove di efficacia all'interno della gestione dei disordini muscoloscheletrici sono limitate e mediamente di scarsa qualità metodologica.
- L'utilizzo di tecniche secondo l'interdipendenza regionale è utile nel ridurre dolore e disabilità percepita in pazienti con problemi cervicali.
- L'utilizzo di tecniche HVLA cervicali e toraciche sembra aver risultati paritari in termini di dolore e disabilità nel breve termine in pazienti con dolore cervicale.
- Le tecniche d'interdipendenza regionale nelle problematiche di spalla non sembrano apportare ulteriori benefici rispetto al trattamento diretto del distretto; i risultati ottenuti dai due approcci separatamente sono sovrapponibili. L'inserimento di queste tecniche all'interno di un programma multimodale sembra superiore al solo trattamento diretto.
- L'effetto dell'approccio secondo il modello d'interdipendenza regionale sembrerebbe sia attribuibile a effetti neurofisiologici aspecifici, legati anche alle aspettative del paziente e al contesto terapeutico.

## Bibliografia

1. Wainner RS, Whitman JM, Cleland JA, Flynn TW. Regional interdependence: a musculoskeletal examination model whose time has come. *J Orthop Sports Phys Ther.* 2007;37:658-660.
2. Inman VT, Saunders JB. Referred pain from skeletal structures. *J Nerv Ment Dis.* 1944;99:660-7
3. Slocum DB. The mechanics of some common injuries to the shoulder in sports. *Am J Surg.* 1959;98:394-400
4. Bialosky JE, Bishop MD, George SZ. Regional interdependence: a musculoskeletal examination model whose time has come. *J Orthop Sports Phys Ther.* 2008;38(3):159-60; author reply 160.
5. Bialosky JE, Bishop MD, Price DD, Robinson ME, George SZ. The mechanisms of manual therapy in the treatment of musculoskeletal pain: a comprehensive model. *Man Ther.* 2009;14(5):531-8.
6. Fukui S, Ohseto K, Shiotani M. Patterns of pain induced by distending the thoracic zygapophyseal joints. *Reg Anesth.* 1997;22(4):332-6.
7. de Camargo VM, Albuquerque-Sendin F, Berzin F, Stefanelli VC, de Souza DP, Fernandez-de-las-Penas C. Immediate effects on electromyographic activity and pressure pain thresholds after a cervical manipulation in mechanical neck pain: a randomized controlled trial. *J Manipulative Physiol Ther.* 2011;34(4):211-20.
8. Dishman JD, Burke J. Spinal reflex excitability changes after cervical and lumbar spinal manipulation: a comparative study. *Spine J.* 2003;3(3):204-12.

9. Teodorczyk-Injeyan JA, Injeyan HS, Ruegg R. Spinal manipulative therapy reduces inflammatory cytokines but not substance P production in normal subjects. *J Manipulative Physiol Ther.* 2006;29(1):14–21.
10. McPartland JM, Giuffrida A, King J, Skinner E, Scotter J, Musty RE. Cannabimimetic effects of osteopathic manipulative treatment. *J Am Osteopath Assoc.* 2005;105(6):283–91.
11. 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
12. Masaracchio M, Cleland JA, Hellman M, Hagins M. Short-term combined effects of thoracic spine thrust manipulation and cervical spine nonthrust manipulation in individuals with mechanical neck pain: a randomized clinical trial. *J Orthop Sports Phys Ther.* 2013;43(3):118–27.
13. Cleland JA, Childs JD, Fritz JM, Whitman JM, Eberhart SL. Development of a clinical prediction rule for guiding treatment of a subgroup of patients with neck pain: use of thoracic spine manipulation, exercise, and patient education. *Phys Ther.* 2007;87(1):9–23.
14. Cleland JA, Mintken PE, Carpenter K, Fritz JM, Glynn P, Whitman J, et al. Examination of a clinical prediction rule to identify patients with neck pain likely to benefit from thoracic spine thrust manipulation and a general cervical range of motion exercise: multi-center randomized clinical trial. *Phys Ther.* 2010;90(9):1239–50.
15. Gonzalez-Iglesias J, Fernandez-de-las-Penas C, Cleland JA, Gutierrez-Vega Mdel R. Thoracic spine manipulation for the management of patients with neck pain: a randomized clinical trial. *J Orthop Sports Phys Ther.* 2009;39(1):20–7.
16. Salom-Moreno J, Ortega-Santiago R, Cleland JA, Palacios-Cena M, Truyols-Dominguez S, Fernandez-de-las-Penas 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;37(5):312–9.
17. Di Fabio RP. Manipulation of the cervical spine: risks and benefits. *Phys Ther.* 1999;79(1):50–65.
  18. Puentedura EJ, Landers MR, Cleland JA, Mintken PE, Huijbregts P, Fernandez-de-Las-Penas C. Thoracic spine thrust manipulation versus cervical spine thrust manipulation in patients with acute neck pain: a randomized clinical trial. *J Orthop Sports Phys Ther.* 2011;41(4):208–20.
  19. Martinez-Segura R, De-la-Llave-Rincon AI, Ortega-Santiago R, Cleland JA, Fernandez-de-Las-Penas 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;42(9):806–14.
  20. Blanpied PR, Gross AR, Elliott JM, Devaney LL, Clewley D, Walton DM, Sparks C, Robertson EK. Neck Pain: Revision 2017. *J Orthop Sports Phys Ther.* 2017 Jul;47(7):A1-A83.
  21. McDevitt A, Young J, Mintken P, Cleland J. Regional interdependence and manual therapy directed at the thoracic spine. *J Man Manip Ther.* 2015 Jul;23(3):139-46.
  22. Walser RF, Meserve BB, Boucher TR. The effectiveness of thoracic spine manipulation for the management of musculoskeletal conditions: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Man Manip Ther.* 2009;17(4):237-46.
  23. Bizzarri P, Buzzatti L, Cattrysse E, Scafoglieri A. Thoracic manual therapy is not more effective than placebo thoracic manual therapy in patients with shoulder dysfunctions: A systematic review with meta-analysis. *Musculoskelet Sci Pract.* 2018 Feb;33:1-10.

24. Minkalis AL, Vining RD, Long CR, Hawk C, de Luca K. A systematic review of thrust manipulation for non-surgical shoulder conditions. *Chiropr Man Therap*. 2017 Jan 4;25:1.
25. Glasziou P, Del Mar C, Salisbury J; Evidence-based medicine workbook. London: BMJ Publishing; 2003.
26. Booth, A., et al., *The nuts and bolts of PROSPERO: an international prospective register of systematic reviews*. *Syst Rev*, 2012. 1: p. 2.
27. Moher, D., et al., *Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement*. *PLoS Med*, 2009. 6(7): p. e1000097.
28. Stone, P.W., *Popping the (PICO) question in research and evidence-based practice*. *Appl Nurs Res*, 2002. 15(3): p. 197-8.
29. P.B., R.J. Rohrich, and K.C. Chung, *The Levels of Evidence and their role in Evidence-Based Medicine*. *Plast Reconstr Surg*, 2011. 128(1): p. 305-10.
30. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng H-Y, Corbett MS, Eldridge SM, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019; 366: l4898.
31. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Linee guida per il reporting di revisioni sistematiche e meta-analisi: il PRISMA Statement. *Evidence* 2015;7(6): e1000114.
32. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J et al. PRISMA statement per il reporting di revisioni sistematiche e meta-analisi degli studi che valutano gli interventi sanitari: spiegazione ed elaborazione. *Evidence* 2015;7(6): e1000115
33. Arsh A, Darain H, Iqbal M, Rahman M, Ullah I, Khalid S. Effectiveness of manual therapy to the cervical spine with and without manual therapy to the upper thoracic spine in the management of non-specific neck pain; a randomized controlled trial. *J Pak Med Assoc*. 2020;(0):1.

34. Bautista-Aguirre F, Oliva-Pascual-Vaca Á, Heredia-Rizo AM, Boscá-Gandía JJ, Ricard F, Rodriguez-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.
35. Lee KW, Kim WH. Effect of thoracic manipulation and deep craniocervical flexor training on pain, mobility, strength, and disability of the neck of patients with chronic nonspecific neck pain: a randomized clinical trial. *J Phys Ther Sci.* 2016;28(1):175-180.
36. Masaracchio M, Cleland JA, Hellman M, Hagins M. Short-term combined effects of thoracic spine thrust manipulation and cervical spine nonthrust manipulation in individuals with mechanical neck pain: a randomized clinical trial. *J Orthop Sports Phys Ther.* 2013 Mar;43(3):118-27.
37. 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.
38. Puentedura EJ, Landers MR, Cleland JA, Mintken PE, Huijbregts P, Fernández-de-Las-Peñas C. Thoracic spine thrust manipulation versus cervical spine thrust manipulation in patients with acute neck pain: a randomized clinical trial. *J Orthop Sports Phys Ther.* 2011 Apr;41(4):208-20.
39. 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.
40. González-Iglesias J, Fernández-de-las-Peñas C, Cleland JA, Albuquerque-Sendín F, Palomeque-del-Cerro L, Méndez-Sánchez R. Inclusion of thoracic spine thrust manipulation into an electro-therapy/thermal program for the management of patients with acute mechanical neck pain: a randomized clinical trial. *Man Ther.* 2009 Jun;14(3):306-13

41. Fernández-de-las-Penas C, Fernández-Carnero J, Fernández AP, Lomas-Vega R, Miangolarra-Page JC. Dorsal manipulation in whiplash injury treatment. *Journal of Whiplash & Related Disorders*. 2004;3(2):55-72.
42. Land H, Gordon S, Watt K. Effect of manual physiotherapy in homogeneous individuals with subacromial shoulder impingement: A randomized controlled trial. *Physiother Res Int*. 2019 Apr;24(2):e1768. doi: 10.1002/pri.1768. Epub 2019 Jan 25. PMID: 30680850.
43. Haider R, Bashir MS, Adeel M, Ijaz MJ, Ayub A. Comparison of conservative exercise therapy with and without Maitland Thoracic Manipulative therapy in patients with subacromial pain: Clinical trial. *J Pak Med Assoc*. 2018 Mar;68(3):381-387. PMID: 29540872.
44. Bergman GJ, Winters JC, Groenier KH, Pool JJ, Meyboom-de Jong B, Postema K, van der Heijden GJ. Manipulative therapy in addition to usual medical care for patients with shoulder dysfunction and pain: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2004 Sep 21;141(6):432-9. doi: 10.7326/0003-4819-141-6-200409210-00008. PMID: 15381516.
45. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng H-Y, Corbett MS, Eldridge SM, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019; **366**: l4898.
46. Risk of Bias 1.0 Tool AVAILABLE ON <https://methods.cochrane.org/bias/>
47. Khoja SS, Browder DA, Daliman D, Piva SR. Benefits of thoracic thrust manipulation when applied with a multi-modal treatment approach in individuals with mechanical neck pain: A pilot randomized trial. *Int J Phys Med Rehabil*. 2015; 3:1–8.

48. Hidalgo B, Hall T, Bossert J, Dugeny A, Cagnie B, Pitance L. The efficacy of manual therapy and exercise for treating non-specific neck pain: A systematic review. *J Back Musculoskelet Rehabil.* 2017 Nov 6;30(6):1149-1169.
49. 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 Sep;35(20):1677-85.
50. Walser RF, Meserve BB, Boucher TR. The effectiveness of thoracic spine manipulation for the management of musculoskeletal conditions: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Man Manip Ther.* 2009;17(4):237-46.
51. Masaracchio M, Kirker K, States R, Hanney WJ, Liu X, Kolber M. Thoracic spine manipulation for the management of mechanical neck pain: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2019 Feb 13;14(2):e0211877.
52. Cleland JA, Childs JD, Fritz JM, Whitman JM, Eberhart SL. Development of a clinical prediction rule for guiding treatment of a subgroup of patients with neck pain: use of thoracic spine manipulation, exercise, and patient education. *Phys Ther.* 2007;87:9-23
53. Vincent K, Maigne JY, Fischhoff C, et al.: Systematic review of manual therapies for nonspecific neck pain. *Joint Bone Spine,* 2013, 80: 508–515.
54. Miller J, Gross A, D'Sylva J, Burnie SJ, Goldsmith CH, Graham N, Haines T, Brønfort G, Hoving JL. Manual therapy and exercise for neck pain: a systematic review. *Man Ther.* 2010 Aug;15(4):334-54.
55. Neck Pain: Revision 2017 Clinical Practice Guidelines Linked to the International Classification of Functioning, Disability and Health From the Orthopaedic Section of the American Physical Therapy Association. *Blancpain 2017*

56. Cleland JA, Childs JD, Whitman JM. Psychometric properties of the Neck Disability Index and numeric pain rating scale in patients with mechanical neck pain. *Arch Phys Med Rehabil.* 2008;89:69-74
57. Piva SR, Erhard RE, Childs JD, Browder DA (2006) Inter-tester reliability of passive intervertebral and active movements of the cervical spine. *Man Ther* 11: 321-330
58. Brown K, Luszeck T, Nerdin S, Yaden J, Young JL. The effectiveness of cervical versus thoracic thrust manipulation for the improvement of pain, disability, and range of motion in patients with mechanical neck pain. *Phys Ther Rev.* 2014;19:381-391.
59. 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;41:633-642.
60. Damgaard P, Bartels EM, Ris I, Christensen R, Juul-Kristensen B. Evidence of physiotherapy interventions for patients with chronic neck pain: a systematic review of randomised controlled trials. *ISRN Pain.* 2013;2013:567175.
61. Gross A, Miller J, D'Sylva J, Burnie SJ, Goldsmith CH, Graham N, Haines T, Brønfort G, Hoving JL; COG. Manipulation or mobilisation for neck pain: a Cochrane Review. *Man Ther.* 2010 Aug;15(4):315-33.
62. Vincent K, Maigne JY, Fischhoff C, Lanlo O, Dagenais S. Systematic review of manual therapies for nonspecific neck pain. *Joint Bone Spine.* 2013;80:508-515
63. Minkalis AL, Vining RD, Long CR, Hawk C, de Luca K. A systematic review of thrust manipulation for non-surgical shoulder conditions. *Chiropr Man Therap.* 2017;25:1. Published 2017 Jan 4.

64. Peek AL, Miller C, Heneghan NR. Thoracic manual therapy in the management of non-specific shoulder pain: a systematic review. *J Man Manip Ther.* 2015 Sep;23(4):176-87.

## Ringraziamenti

In primis, voglio ringraziare **Irene**, la relatrice della mia tesi, che con tanta pazienza e disponibilità mi ha accompagnato in questo viaggio, impervio ma di grande soddisfazione. Mi è dispiaciuto tanto non aver avuto occasione di conoscerti di persona, ma ci saranno senz'altro altri momenti!

Secondo, devo ringraziare la mia **famiglia**, che ha sostenuto i miei sforzi, ha motivato la mia curiosità ed accettato e supportato i miei momenti difficili. Se non ne esco pazzo, è solo grazie a Voi!

È un dovere ringraziare i miei **coinquilini Romani**: Marco, Piotr, Sante, Davide. Siete stati un elemento di discussione, di riflessione, di grande crescita sia durante che dopo le lezioni. Il Master unisce, e sono sicuro che l'asse Roma-Rimini sarà impossibile da interrompere!

Inoltre, il contributo della mia "seconda" famiglia **Fisioscience** è stato di vitale importanza. Grazie a voi, la mia evoluzione è stata esponenziale, e se raggiungo questo traguardo, è anche merito vostro.

Sembrerà strano, ma voglio anche ringraziare la **Provvidenza**, per avermi fatto affrontare il Master negli anni della pandemia da Sars CoV-2, che per quanto tremenda mi ha permesso di concentrarmi al meglio sullo studio, distraendomi da quello che accadeva al di fuori dei miei piani, e dimostrandomi quanto nelle piccole e grandi difficoltà sia fondamentale illuminare la propria strada con la luce della Scienza.

In ultimo, ma non per ultima, voglio ringraziare **Arianna**, compagna di Tutto, e roccia di diamante a cui ero aggrappato nei momenti più difficili.

Se sono arrivato qui, a questo punto, lo devo solo a te: la tua conoscenza e curiosità sono stati i motori fondamentali per mettermi in discussione, e trasformarmi nella persona e professionista che avrei sempre voluto essere.

Un ringraziamento non basta. *A te, tutto l'amore che ho.*