



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. 2020/2021

Campus Universitario di Savona

ESERCIZIO TERAPEUTICO NELLA GESTIONE DEL DOLORE NEUROPATICO PERIFERICO: UNA REVISIONE SISTEMATICA DELLA LETTERATURA.

Candidato:

Dott. Ft, Girolamo Mirrione

Relatori:

Dott. Ft, OMT, Simone Miele

Dott. Ft, OMT, Diego Ristori

Sommario

ABSTRACT	4
1. INTRODUZIONE	7
2. MATERIALI e METODI	12
2.1 Protocollo di revisione.....	12
2.2 Criteri di eleggibilita'	13
2.4 Selezione degli studi e raccolta dati	19
2.5 Rischio bias	20
2.6 Analisi e sintesi dei dati	21
3. RISULTATI	21
3.1 Risultati della ricerca	21
3.2 Caratteristiche degli studi	24
3.2.1 Popolazione	24
3.2.2 Interventi.....	25
3.2.3 Misure di outcome e follow-up.....	31
3.2.4 Rischio bias dei singoli studi.....	33
3.3 SINTESI DEI RISULTATI	38
3.3.1 Radicolopatie	38
3.3.2 Entrapment periferici.....	44
3.3.3 Popolazione mista.....	50
4. DISCUSSIONE	53
4.1 entrapment periferici	54
4.2. Radicolopatie.....	57
4.3 Popolazione mista	60
4.4 Limiti della revisione.....	62
4.5 Indicazioni per la ricerca futura.....	62
5. CONCLUSIONI	63
BIBLIOGRAFIA	65
APPENDICE 1 - Protocollo di Revisione	74
APPENDICE 2 – Strategie di ricerca nelle banche dati	85
Appendice 3 – Tabella dati degli studi inclusi	88

Appendice 4 – Giudizi del “Risk of Bias”99

ABSTRACT

Introduzione: il dolore neuropatico è un fenomeno sensoriale ed emozionale complesso che deriva da una lesione o da una malattia del sistema nervoso somatosensoriale. Il danno può verificarsi sia a livello centrale, come nel caso di un ictus o di una lesione midollare, che a livello periferico, come nel caso di un entrapment del nervo o di una radicolopatia. A livello periferico, possono presentarsi sintomi negativi (Loss of Function), che consistono in perdita della sensibilità e/o forza, o sintomi positivi (Gain of Function), ossia alterazioni della sensibilità, parestesie e allodinia. Sono condizioni molto comuni nella popolazione generale (si stima che all'età di 55 anni circa il 7-8% della popolazione ne soffre), e limitano fortemente le attività della vita quotidiana nei soggetti affetti. Dolore, disabilità e lunga durata sono caratteristiche di questo tipo di problematiche. I meccanismi di genesi del dolore sono multifattoriali e complessi per cui diventa difficile individuare una strategia di management adeguata per i pazienti. La letteratura riguardante la fisioterapia e l'esercizio terapeutico è piuttosto eterogenea, e di conseguenza risulta difficile proporre uno specifico trattamento fisioterapico per ogni tipologia di neuropatia periferica.

Obiettivi: L'obiettivo di questa revisione sistematica sarà quello di indagare i vari tipi di approccio riabilitativi, intesi come esercizio terapeutico, proposti in letteratura per la gestione del dolore neuropatico periferico con le relative posologie di esecuzione quali durata, intensità e frequenza dell'intervento nella popolazione delle neuropatie periferiche.

Materiali e Metodi: La Revisione è stata condotta seguendo i passaggi metodologici precedentemente esplicitati nel protocollo di ricerca. La ricerca sistematica è stata condotta dagli Autori da Dicembre 2021 ad Aprile 2022 nei database MEDLINE, CENTRAL, PEDro, Web of Science. Sono state inserite specifiche stringe di ricerca costruite con termini MeSH e keywords per ogni banca dati. La ricerca era finalizzata all'inclusione di RCT che prevedessero un intervento basato sull'esercizio terapeutico per la modulazione del dolore neuropatico periferico. La fase di screening dei risultati è stata effettuata tramite lettura di titolo/abstract e definitivamente inclusi dopo la lettura del full-text. La

qualità metodologica dei trials inclusi è stata effettuata con l'apposito strumento di critical appraisal RoB2. La sintesi e l'analisi dei dati estrapolati è stata di carattere qualitativo.

Risultati: La ricerca della letteratura sulle banche dati elettroniche prescelte è stata condotta fino al 24 Aprile 2022 e ha prodotto 1862 records. Dopo rimozione dei duplicati e lettura di titolo/abstract/full-text, 25 studi hanno rispettato i criteri di inclusione/esclusione, per un totale di 1716 soggetti analizzati. La popolazione inclusa era affetta da radicolopatia lombare e cervicale ed entrapment periferici, mentre nessuno studio prevedeva soggetti con CRPS II. In 2 studi sono state incluse ed analizzate più di una popolazione con diagnosi di neuropatia periferica di diversa eziologia, in 1 studio non viene esplicitata la popolazione. I risultati che hanno raggiunto una significatività statistica tra il pre ed il post-trattamento provengono dall'applicazione dell'esercizio neurodinamico e di scorrimento tendineo nelle neuropatie da entrapment anche se non si sono mostrate differenze significative e clinicamente rilevanti rispetto ad altri approcci di tipo conservativo. Nelle radicolopatie in fase acuta e subacuta è utile un trattamento riguardante la mobilizzazione del tessuto neurale in associazione a terapia manuale, mentre in fase cronica risulta più efficace un trattamento globale basato su mobilità e rinforzo della muscolatura profonda. Tuttavia, i risultati non raggiungono la significatività statistica nella comparazione tra gruppi.

Conclusioni: Questa revisione Sistemica ha mostrato che l'esercizio terapeutico basato sulla mobilizzazione del tessuto nervoso può essere usato come strategia di modulazione del dolore neuropatico periferico. Le condizioni che giovano di questo tipo di trattamento sono le radicolopatie cervicali e lombari in fase acuta e gli entrapment nervosi in fase subacuta e cronica. Tuttavia, a causa dell'esigua letteratura a riguardo e la scarsa qualità metodologica degli studi inclusi, non si è potuto giungere ad evidenze forti. Dunque, risulta necessario indagare in maniera più approfondita l'efficacia dell'esercizio terapeutico in questo campo.

Key-words: “neuropathy” “nerve pain” “entrapment” “radiculopathy” “exercise therapy”

1. INTRODUZIONE

Il dolore neuropatico è un fenomeno sensoriale ed emozionale complesso derivante da una lesione o malattia del sistema nervoso somato-sensoriale che può portare non solo ad una perdita della funzione ma anche ad un aumento della sensibilità e della percezione del dolore [1]. Il danno può verificarsi sia al livello centrale come nel caso di una lesione midollare, o a livello del sistema periferico come nel caso di un entrapment. Tuttavia, la sede della lesione non può essere usata come discriminante della patologia, in quanto i meccanismi del dolore possono coinvolgere sia la patofisiologia centrale che periferica. Infatti, i meccanismi di dolore neuropatico sono misti. In seguito ad un danno assonale si verificano processi di sensibilizzazione periferica e centrale. Il danno nervoso causa un sito di lesione in cui si ha l'inizio di un processo infiammatorio che coinvolge le principali cellule infiammatorie, causando dal punto di vista clinico la presenza di un'area di sensibilizzazione primaria in cui si ha l'iper-eccitabilità delle fibre A δ , A β e le Fibre C, responsabili di alcune manifestazioni cliniche tipiche del NeP come il dolore spontaneo ed evocato [2]. Con la persistenza dell'input nocicettivo periferico si sviluppano delle risposte maladattative del sistema centrale quali aumento della permeabilità di membrana dei neuroni di second'ordine, iper-attivazione delle microglia, disregolazione del meccanismo oppioide endogeno e modifica della plasticità corticale che contribuisce ad una diversa interpretazione dolorosa dei segnali provenienti dalla periferia [3].

Le classificazioni proposte in letteratura del NeP si basano sulla localizzazione del danno (centrale o periferico) e sull'aspetto temporale in acuto, nei primi tre mesi, e cronico quando la persistenza del dolore è maggiore dei tre mesi [4].

Un'ulteriore classificazione si basa sulla natura eziopatogenetica del dolore. Le cause scatenanti possono essere:

- traumatiche, da sezione del nervo in seguito a eventi traumatici, chirurgici o Complex Regional Pain Syndrome di tipo II;

- ischemiche/metaboliche, ad esempio nelle polineuropatie diabetiche, ipovitaminosi B;
- immunologiche, HIV, herpes zoster, infiammazioni demielinizzanti croniche;
- neurotossiche, come nell'intossicazione alcolica o da farmaci chemioterapici;
- da meccanismi neurodegenerativi come per la sclerosi multipla, morbo di parkinson;
- compressive: tunnel carpale, cubitale, tarsale, compressione da infiltrazione tumorale, compressione radicolare;
- ereditarie: Charcot-Marie-Tooth, eritromeralgia.

Seppur con eziologia differente, tutte queste condizioni condividono delle caratteristiche generali comuni. Non sono stati, però, individuati in letteratura dei pattern specifici per il riconoscimento del dolore neuropatico ma sono stati descritti una serie di segni e sintomi che combinati tra loro possono aumentare la probabilità di essere davanti a questo tipo di disturbo. Si possono presentare fenomeni:

- Positivi (Gain of Function), dovuti ad un'aumentata attività neuroelettrica e alla genesi di scariche ectopiche nel sito di lesione. Questi sono il dolore evocato di tipo parossistico e profondo, l'allodinia e l'iper-algesia agli stimoli termici e tattili. Si presentano manifestazioni temporali come la comparsa di dolore in seguito a sommazione temporale di più stimoli e la sensibilizzazione prolungata dopo stimolo.
- Negativi (Loss of Function), in cui si ha una riduzione della risposta ad uno o più stimoli come l'ipoestesia e l'ipoalgesia. Oltre a riduzione della funzionalità di conduzione del nervo manifestata da ipo-reflessia e deficit di forza.

La presentazione sintomatologica non è univoca ma le caratteristiche più indicative di un dolore di origine nervosa sono:

- dolore profondo descritto come urente, lancinante, pungente;
- dolore evocato da stimoli sensoriali semplici come il calore o il tatto;

- manifestazioni parestesiche (sensazione di bruciore, formicolii, scariche elettriche, sensazioni trafittive) localizzate in un'area anatomica definita;
- distribuzione del dolore lungo il decorso del nervo periferico;
- riduzione o perdita dei riflessi;
- ipoestesia/anestesia, debolezza muscolare, ipotrofia/atrofia [5,6]

Si tratta di una condizione che può protrarsi per lungo tempo peggiorando gradualmente, portando così ad una grave disabilità [7]. Infatti, il dolore neuropatico influisce sulla qualità della vita, causando spesso una riduzione dell'attività e della partecipazione alle normali attività quotidiane e professionali. Possono, inoltre, insorgere problematiche che riguardano l'aspetto psicologico, quali ansia, stress e depressione e fenomeni legati al comportamento come catastrofizzazione e chinesiofobia [8]. Il dolore neuropatico ha anche un forte impatto sul costo sociale a causa dei giorni lavorativi persi e delle spese sanitarie per la diagnosi, cura e gestione della problematica [9].

Le neuropatie periferiche sono una problematica molto diffusa: nel mondo, approssimativamente circa 168 milioni di persone ne è affetta. All'età di 55 anni, circa il 5-8% della popolazione soffre di neuropatie periferiche sintomatiche, oltre i 65 anni quasi un terzo si stima avere problematiche sensorimotorie attribuibili a neuropatie periferiche [10]. Si stima che in circa un terzo dei pazienti la neuropatia periferica sia causata dal diabete mellito, in un altro terzo sia dovuta a tanti fattori quali terapie farmacologiche (es. agenti chemioterapici), fattori genetici, patologie autoimmuni, infezioni, deficienze nutrizionali, disequilibrio metabolico, mentre nella restante parte dei pazienti sia determinata da cause idiopatiche [11]. In letteratura non esistono algoritmi diagnostici validati per l'individuazione e la classificazione del disturbo neuropatico periferico, ma le linee guida raccomandano l'utilizzo di un processo diagnostico completo di anamnesi, esame fisico ed esami strumentali adeguati [12,13]. L'anamnesi indicherà se le caratteristiche e la localizzazione del dolore sono riconducibili ad una lesione o malattia del SNP. Recentemente, sono stati introdotti dei semplici questionari che permettono al clinico di individuare gli

elementi distintivi di un dolore neuropatico (ad esempio la DN4, la LANSS, il NPQ) con domande semplici e standardizzate. Associando all'intervista anamnestica, la valutazione delle funzioni somatosensoriali si ottiene un buon livello di sensibilità e specificità della valutazione; per cui è necessario testare la pain threshold agli stimoli tattili e termici tramite l'utilizzo dei Quantitative Sensory Testing (QST) che offrono degli stimoli standardizzati per valutare la presenza di allodinia, iper/ipo-algesia e iper/ipoestesia. La diagnosi può essere ottimizzata con l'utilizzo di alcuni test laboratoristici come l'elettroencefalografia (ENG), i potenziali evocati, la microneurografia e la biopsia cutanea [13].

I meccanismi di genesi del dolore sono multifattoriali e complessi per cui diventa difficile individuare una strategia di management adeguata per i pazienti e data la complessità della condizione, le evidenze per un trattamento efficace ed univoco sono scarse. La letteratura raccomanda un approccio multimodale di tipo farmacologico, fisioterapico e psicologico. Tra le diverse proposte terapeutiche, la gestione farmacologica del NeP è la più descritta e studiata in letteratura. Sono presenti numerose linee guida che descrivono in maniera chiara l'algoritmo da utilizzare per questo tipo di approccio. Nella realtà clinica, però, i risultati che si ottengono con un trattamento unimodale farmacologico non sempre corrispondono ad una soddisfacente modulazione del dolore [14]. Seppur ampiamente utilizzato, questo presenta delle criticità come la gestione del dosaggio, degli effetti avversi e della soddisfazione del paziente. Ciò ha portato ad un interesse sempre maggiore per metodiche di trattamento alternative.

Gli obiettivi della psicoterapia, invece, sono quelli di trattare disfunzioni emozionali, comportamentali e/o mentali. Per la persona che soffre di dolore cronico, la ricerca di sollievo rimane spesso sfuggente, portando a sentimenti di impotenza, disperazione, demoralizzazione e depressione. Il supporto psicosociale è stato dimostrato migliorare l'efficacia del trattamento e la self-efficacy nella gestione della patologia [15], e di conseguenza potrebbe essere un valido strumento per migliorare la qualità della vita in combinazione con

altre tipologie di trattamento. Tra i vari approcci, la Cognitive-Behavioral Therapy (CBT) risulta essere la più citata in letteratura.

La riabilitazione è una parte essenziale del trattamento nel dolore neuropatico.

Gli obiettivi principali della riabilitazione sono:

- diminuzione del dolore;
- recupero della funzione;
- miglioramento della qualità della vita e dell'attività fisica.

Tutto questo al fine di cercare di rendere di nuovo il paziente autonomo durante le sue attività quotidiane. Il metodo principale della riabilitazione è l'esercizio terapeutico. Sono stati condotti studi che dimostrano un effetto neurotrofico sul nervo periferico danneggiato in seguito a protocolli di esercizio. L'attività fisica comporta un aumento (up-regulation) delle sostanze neurotrofiche (BDNF, NGF, NTF-3) e un cambiamento nello sprouting neurale delle fibre nocicettive periferiche. Inoltre, è stato dimostrato l'effetto ipotalgesico dell'esercizio regolare grazie ad una maggiore attivazione del sistema oppioide endogeno e dell'attività serotoninergica del nervo [16].

In un programma riabilitativo sono utilizzati diversi tipologie di esercizio terapeutico, come ad esempio esercizi aerobici, esercizi di rinforzo e stretching. Precedenti studi hanno dimostrato che l'esercizio fisico può diminuire i deficit motori causati da una patologia neuropatica [17]. Oltre all'incremento della forza muscolare, sembrerebbe migliorare la coordinazione intra ed intermuscolare, così come il controllo motorio, e di conseguenza la stabilità e la sicurezza durante il cammino [17,18]. L'allenamento della resistenza migliora invece i parametri cardiovascolari, e secondariamente alcuni parametri metabolici come il controllo glicemico, la sensibilità insulinica e l'ipertensione [19]. Alcuni studi effettuati su soggetti sani, inoltre, hanno dimostrato come un training sensorimotorio possa portare ad una riorganizzazione soprasspinale, migliorando così la propriocezione [20] e l'equilibrio, riducendo di conseguenza il rischio di cadute [21].

L'esercizio fisico, quindi, potrebbe risultare un valido strumento per la modulazione del NeP in sostituzione o in combinazione con altri tipi di trattamento. I protocolli utilizzati per verificarne l'effettivo riscontro clinico sono numerosi e di diversa tipologia: attività aerobica, esercizi di endurance, mobilitazione attiva rivolta al SNP ne sono alcuni esempi. La letteratura riguardante l'argomento è piuttosto eterogenea, e di conseguenza risulta difficile proporre uno specifico trattamento ad una sottopopolazione di neuropatia periferica in base all'eziologia del dolore neuropatico. L'obiettivo di questa revisione sistematica sarà dunque quello di indagare i vari tipi di approcci riabilitativi, intesi come esercizio fisico, proposti in letteratura per la gestione del dolore neuropatico periferico con le relative posologie di esecuzione quali durata, intensità e frequenza dell'intervento. Sarà importante capire quale modalità tra quelle proposte in letteratura porta ad un miglioramento clinicamente rilevante sul dolore neuropatico ed individuare quale tipologia di esercizio mostri maggiori evidenze.

2. MATERIALI e METODI

La presente revisione sistematica della letteratura è stata condotta seguendo le linee guida PRISMA (*Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses*) del 2009.

2.1 Protocollo di revisione

Tutti gli aspetti del processo di revisione con le strategie di ricerca, la conduzione dell'analisi, i criteri di inclusione degli studi sono stati definiti e documentati a priori all'interno di un protocollo redatto secondo le indicazioni del PRISMA-P Checklist del 2015. Il protocollo di revisione non è stato registrato in PROSPERO ed è riportato in Appendice1.

2.2 Criteri di eleggibilità

Nella revisione sono stati accettati tutti gli studi che rispettassero i criteri di inclusione ed esclusione stabiliti nel protocollo. Non sono stati imposti né limiti temporali né di stato di pubblicazione. Sono stati presi in considerazione solo gli studi in lingua inglese. I criteri selezionati sono i seguenti:

Criteri d'inclusione:

disegno di studio. Studi Randomizzati Controllati (RCT), originali e pubblicati fino all'anno 2022.

Popolazione di studio. adulti con età superiore ai 18 anni che presentavano una condizione patologica muscoloscheletrica che coinvolgesse il sistema nervoso periferico; le condizioni accettate erano:

- sindromi da intrappolamento nervoso nei principali tunnel osteo-legamentosi (carpale, tarsale, cubitale);
- elongazione, compressione, sezione del nervo periferico in seguito ad eventi traumatici e/o chirurgici;
- radicolopatia dolorosa cervicale o lombo-sacrale;
- Complex Regional Pain Syndrome di tipo II (CRPS II);

Tutti con diagnosi di dolore neuropatico periferico accertata tramite la rispondenza ai principali criteri diagnostici riportati in letteratura, quali: anamnesi ed esame clinico che evidenzino segni e sintomi del sistema sensorimotorio positivi (gain of function, consistenti in iperalgesia e/o allodinia) o negativi (loss of function), positività agli screening tools validati per il riconoscimento del dolore neuropatico (DN4, LANSS, NPQ, NPSI, PainDETECT), positività ai test neurodinamici (SRL, SLUMP, ULNTs), positività ai QST, dimostrata lesione del SNP tramite test laboratoristici come ENG/EMG, test dei potenziali evocati.

Intervento. Valutazione dell'efficacia degli interventi che rientravano nella definizione di "esercizio terapeutico". Gli interventi inclusi ed analizzati erano:

esercizio aerobico, training di forza, esercizi di stretching e rilassamento, esercizi di neurodinamica, esercizi di controllo motorio, mirror movement therapy.

Controllo. Gli studi inclusi presentavano un controllo con cui venivano paragonati i dati ottenuti dal gruppo sperimentale con “esercizio terapeutico”. Qualsiasi tipologia di approccio terapeutico è stato accettato come controllo: trattamento farmacologico, approcci cognitivi ed educativi, uso di splint notturni, modalità di terapia fisica come laser, ultrasuono e stimolazione elettrica, tecniche di terapia manuale e massaggio.

Outcome. Sono stati presi in considerazione gli studi che presentassero la valutazione dei seguenti outcome primari:

- cambiamenti nell'intensità del dolore misurati tramite apposite scale di misurazione come VAS e NRPS;
- cambiamenti nella qualità del dolore come diminuzione dell'intorpidimento, del formicolio, della sensazione di bruciore o scossa elettrica, la riduzione dei fenomeni positivi quali allodinia ed iperalgesia termica e tattile. Le scale utilizzate per questo tipo di misurazione sono state il Mc Gill Pain Questionnaire, LANSS, DN4, PAINDetect, IDpain, NPQI.

Sono stati stabiliti alcuni outcome secondari la cui assenza non costituisce un criterio di esclusione dalla Revisione. Dati relativi alla qualità della vita, alla funzionalità del distretto interessato e la percezione del cambiamento da parte del paziente vengono tenuti in considerazione dagli Autori.

Gli studi avrebbero potuto presentare anche la valutazione di alcuni outcome secondari, la quale presenza/assenza non avrebbe costituito un vero e proprio criterio di inclusione:

- cambiamenti percepiti dai pazienti sulla qualità della vita (HRQoL) tramite SF-36 o similari;
- miglioramenti nella funzionalità distrettuale e dell'attività monitorate con DASH per l'arto superiore e 10 MWT per l'arto inferiore;
- riduzione dell'assunzione di farmaci;

- soddisfazione e percezione del cambiamento da parte del paziente tramite Patient Global Impression of Change (PGIC).

Criteri d'esclusione:

- vengono esclusi tutti gli studi sugli animali ed in vitro; gli studi clinici controllati non randomizzati (CCT), studi di coorte prospettici, caso-controllo, case report e case series, revisioni narrative e meta-analisi.
- popolazione con età inferiore ai 18 anni o affetta da dolore neuropatico periferico da altre cause come diabete mellito, HIV, herpes zoster e agenti esogeni come alcol e farmaci e NeP da cause centrali (sclerosi multipla, Parkinson, mielolesione, ictus). Soggetti con NeP e patologie concomitanti che possano minare la valutazione del dolore (deficit cognitivi, psichiatrici, tumori in atto);
- studi RCT che non valutino l'efficacia del trattamento di studio e che non prendano in considerazione l'outcome dolore.

2.3 FONTI DI INFORMAZIONE e RICERCA

Gli studi sono stati identificati tramite ricerca sulle principali banche dati elettroniche. La ricerca è stata condotta da Dicembre 2021 ad Aprile 2022 sui seguenti database:

- MEDLINE (PubMed);
- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL);
- PEDro;
- Web of Science;

il processo di ricerca è stato completato tramite la consultazione degli elenchi bibliografici e delle citazioni presenti negli studi inclusi, nelle revisioni e nelle linee guida identificate durante la prima fase di ricerca ecologica. Questi ultimi studi sono stati, inoltre, utilizzati per la stesura del capitolo introduttivo della presente revisione sistematica.

Per la ricerca degli studi sono stati introdotti nel motore di ricerca PubMed una stringa composta da termini MeSH e keywords stabiliti sulla base di alcuni elementi del PICO: Popolazione, Intervento e Confronto. I termini e la sintassi utilizzati per la costituzione della stringa di ricerca sono elencati di seguito, mentre le strategie di ricerca sulle altre banche dati sono specificate in Appendice2.

“POPOLAZIONE”

#	TERMINE
1.	Nerve compression syndromes[MeSH]
2.	peripheral nervous system disease [MeSH]
3.	compression neuropathy.tw
4.	entrapment.tw
5.	Thoracic outlet syndrome.tw
6.	mononeuropath*[MeSH]
7.	Sciatic neuropathy.tw
8.	Ulnar nerve compression syndromes.tw
9.	Tibial neuropathies.tw
10.	Radial neuropathy.tw
11.	Peroneal neuropathy.tw
12.	Carpal tunnel syndrome.tw
13.	Cubital tunnel syndrome.tw
14.	Femoral neuropathy.tw
15.	Tarsal tunnel syndrome.tw
16.	Peripheral nerve injur*.tw
17.	Sciatica.tw
18.	Piriformis muscle syndrome.tw

19.	Nerve compression syndrome [MeSH]
20.	Complex regional pain syndrome.tw
21.	Radiculopathy.tw
22.	Cervical radiculopath*.tw
23.	Painful neuropath*.tw
24.	Lumbar radiculopathy.tw
25.	Nerve injury.tw
26.	OR 1/25

“INTERVENTO”

#	TERMINE
27.	Exercise [MeSH]
28.	Running [MeSH]
29.	Walking [MeSH]
30.	Physical conditioning.tw
31.	Circuit-based exercise.tw
32.	High intensity interval training.tw
33.	Plyometric exercise.tw
34.	Resistance training.tw
35.	Swimming.tw
36.	Muscle stretching exercise.tw
37.	Nerve gliding.tw
38.	Glide.tw
39.	Aquatic therapy.tw
40.	Blood flow restriction therapy.tw
41.	Continuous passive motion therapy.tw
42.	Rehabilitation [MeSH]
43.	Training program.tw
44.	Aerobic exercise.tw
45.	Strength training.tw

46.	Endurance training.tw
47.	Stretching.tw
48.	Motor control.tw
49.	Neural mobilization.tw
50.	Physical activity [MeSH]
51.	Mirror movement therapy [MeSH]
52.	Home exercise.tw
53.	Graded exercise.tw
54.	OR 27/53

“CONFRONTO”

#	TERMINE
55.	Drug therapy [MeSH]
56.	Pharmacological.tw
57.	Physical therapy modalities [MeSH]
58.	Education.tw
59.	Transcutaneous electric nerve stimulation.tw
60.	Low level laser therapy [MeSH]
61.	Cognitive behavioral therapy [MeSH]
62.	TENS.tw
63.	Ultrasound.tw
64.	Massage.tw
65.	Manual therapy [MeSH]
66.	Drainage.tw
67.	Dry needling.tw
68.	Breathing exercise.tw
69.	Pulsed radiofrequency treatment.tw
70.	Electroacopunture.tw
71.	Spinal cord stimulation.tw

72.	Musculoskeletal manipulations [MeSH]
73.	Manipulation.tw
74.	Soft tissue therapy.tw
75.	Myofunctional therapy.tw
76.	Relaxation therapy.tw
77.	Meditation.tw
78.	Splint.tw
79.	Psychological intervention.tw
80.	OR 41/51
81.	#26 AND #54 AND #80

Alla stringa sono stati applicati dei filtri per la ricerca specifica dei Trials Clinici ed RCTs.

2.4 Selezione degli studi e raccolta dati

Tutti i records individuati durante la fase di ricerca sono stati inseriti all'interno del software Rayyan con la quale è stata effettuata l'eliminazione dei duplicati. Il processo di selezione degli studi da inserire nella Revisione Sistemática e la valutazione dell'eleggibilità sono stati effettuati dagli autori in maniera autonoma tramite lettura dei titoli e degli abstract; in caso di incertezza sull'inclusione è stato analizzato il full-text del trial. Alla fine, i Relatori hanno verificato la correttezza del processo di inclusione e in caso di disaccordo tra i revisori, la decisione sull'inclusione è stata presa a maggioranza.

Gli autori, attraverso la lettura dei full-text di ogni singolo studio incluso nella revisione, hanno infine, estrapolato le informazioni ed i dati utili per rispondere al quesito della revisione e i Relatori hanno verificato i dati estratti. Per

standardizzare la procedura di selezione, i dati sono stati inseriti all'interno di una tabella di contingenza prodotta con un foglio di lavoro Excell e riportata in Appendice3. I dati estrapolati ed inseriti nella tabella erano:

- titolo dello studio e riferimento degli autori;
- caratteristiche dei soggetti (età, genere, patogenesi del dolore, severità della patologia);
- numerosità campionaria del gruppo di controllo e del gruppo sperimentale;
- interventi svolti e relative informazioni (tipologia, posologia, durata);
- follow-up;
- outcome primari e secondari;

2.5 Rischio bias

Per valutare la validità e la qualità metodologica degli studi randomizzati controllati ammessi nella revisione, gli autori hanno usufruito dello strumento di critical appraisal ROB2 della *"The Handbook chocrane for systematic reviews of interventions"* del 2019. È stato attribuito un giudizio sulla bontà metodologica per la valutazione dell'outcome "dolore" e della strategia metodologica di conduzione dello studio. Lo strumento permette di valutare il singolo studio mediante 5 domini principali (randomizzazione e occultamento dell'allocation, deviazione rispetto all'intento dello studio, mancanza dei dati di outcome, modalità di misurazione degli outcome e metodologia di selezione e analisi dei dati raccolti). Per ogni dominio sono previste delle signalling questions a cui gli autori possono dare una risposta quale "Sì/Probabilmente Sì/No/Probabilmente No/Nessuna Informazione". In base alle risposte ottenute dall'analisi del singolo studio è stato prodotto dagli autori un giudizio di "alto rischio", "basso rischio" o "alcuni dubbi". I risultati della valutazione di ogni dominio del RoB2 e relativo punteggio sono stati introdotti e sintetizzati all'interno di una tabella sinottica per permettere una più facile comparazione tra gli studi. La valutazione del rischio è stata, poi, revisionata dai Relatori per

verificare il giudizio raggiunto dagli autori. In caso di disaccordo si è deciso per maggioranza.

2.6 Analisi e sintesi dei dati

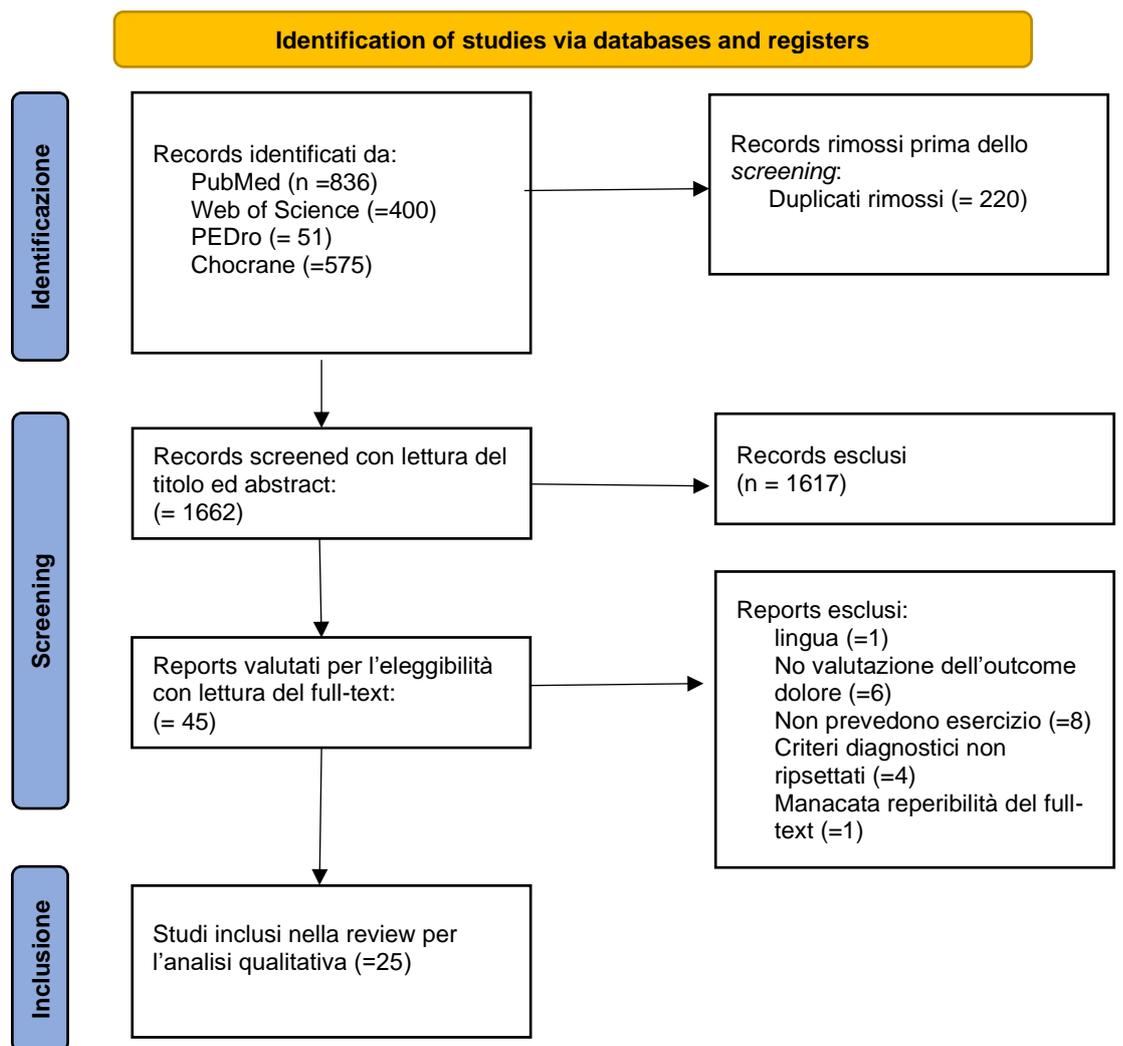
I dati estratti sono stati presentati in forma narrativa in seguito ad un'analisi di tipo qualitativo. I risultati ottenuti sono stati discussi suddividendoli in sotto-paragrafi in base all'eziologia del dolore neuropatico (entrapment, radicolopatia, popolazione indistinta) Per rendere più facile la comparazione e la fruizione dei dati, anche la discussione è stata divisa in sotto-paragrafi per ogni categoria analizzata.

3. RISULTATI

3.1 RISULTATI DELLA RICERCA

La ricerca della letteratura sulle banche dati elettroniche prescelte è stata condotta fino il 24 Aprile 2022 e ha prodotto 1862 records, dei quali 220 sono stati scartati perché duplicati. Dopo la rimozione dei duplicati i restanti 1662 sono stati analizzati tramite lettura del titolo ed abstract escludendone dalla Revisione 1617. Per confermare l'inclusione dei 45 risultati rimanenti si è deciso di analizzare il full-text per verificare la rispondenza con tutti i criteri di inclusione. Gli autori erano in disaccordo o in dubbio sull'eleggibilità di 9 dei 45 studi rimanenti, per cui sono stati consultati i Relatori e il loro giudizio ha confermato l'eleggibilità di 8 degli studi in dubbio. Sono stati esclusi 6 trial per la mancata o non appropriata analisi dell'outcome d'interesse. Altri 4 studi sono stati esclusi per mancata rispondenza dei criteri diagnostici del dolore neuropatico. Soltanto 2 trials non sono stati accettati poiché il full-text era in lingua diversa dall'inglese (tedesco) o perché non reperito affatto. Il numero ed

il motivo di esclusione sono riassunti in Flow-chart, mentre i criteri di inclusione ed esclusione sono descritti in Appendice. Alla fine della fase di screening gli studi inclusi per la revisione erano 25. Per concludere è stata analizzata la bibliografia dei trials inclusi per verificare la presenza di ulteriori studi che potessero essere adeguati per l'analisi qualitativa della revisione.



PRISMA 2020 flow diagram for new systematic reviews which included searches of databases and registers.

3.2 CARATTERISTICHE DEGLI STUDI INCLUSI

Nella presente Revisione sono stati inclusi 25 studi, pubblicati tra il 1998 e il 2021 in lingua inglese, con caratteristiche di randomizzazione del campione e presenza del gruppo di controllo (RCT). In tutti gli RCT l'obiettivo dello studio era quello di indagare l'efficacia dell'intervento fisioterapico attivo sulla riduzione del dolore neuropatico da cause periferiche. Le principali informazioni estrapolate dalla lettura dei singoli full-text sono sintetizzate nella tabella dell'Appendice2.

3.2.1 Popolazione

I soggetti analizzati da tutti i trial della Revisione sono 1716 e di questi, 851 sono stati assegnati al gruppo sperimentale o d'interesse per la revisione. Gli studi presi in esame prevedevano dei campioni piuttosto eterogenei in termini di numerosità: i gruppi analizzati dagli studi andavano da 20 a 205. Gli RCT che hanno incluso come popolazione i soggetti affetti da radicolopatia hanno presentato mediamente dei campioni più ampi, mentre gli studi riguardanti le neuropatie da entrapment meno comuni, come la sindrome del tunnel cubitale o del tunnel tarsale, hanno presentato dei campioni piuttosto ristretti; la differenza potrebbe essere dovuta proprio per la minor incidenza della problematica nella popolazione generale. Il sesso dei partecipanti agli studi era prevalentemente femminile; negli studi di Atya 2011 [25] e Pinar 2005 [29] la caratteristica "sesso femminile" costituiva uno dei criteri di inclusione allo studio per cui la popolazione era esclusivamente di questo sesso. In 4 studi la popolazione soffriva di radicolopatia lombare con dolore di tipo neuropatico lungo l'arto inferiore in fase subacuta o cronica. Luisterburg 2008 [34] ha incluso una popolazione in fase acuta con dolore da meno di 6 settimane, mentre Ferreira 2016 [38], Albert 2012 [35] e Kostadinovic 2020 [55] hanno incluso soggetti con "*Low Back Leg-Related Pain*" insorto da più di 12 settimane. 3 autori hanno indagato l'esercizio attivo nelle radicolopatie cervicali acute con

insorgenza a meno di 1 mese [33], meno di 3 mesi [36] e in fase subacuta o cronica dopo le 4 settimane [37]. 11 parlavano di sindrome del tunnel carpale, 1 solo studio del tunnel tarsale e uno della sindrome del tunnel cubitale. 3 studi presentavano una popolazione mista e dunque eterogenea per eziologia del dolore neuropatico ma comunque i criteri diagnostici del dolore neuropatico periferico venivano rispettati e perciò inclusi nella revisione. Nessuno studio incluso prevede una popolazione con CRPS tipo II, mentre l'unico studio [40] che includeva soggetti con sindrome dello stretto toracico è stato incluso nella fase di screening e confronto con i Relatori.

3.2.2 Interventi

Sono stati presi in considerazione studi che valutavano l'efficacia di un trattamento basato sull'esercizio terapeutico con un trattamento di tipo "sham", studi che valutavano l'efficacia di 2 o più tipologie di esercizio terapeutico, studi che valutavano l'efficacia di un trattamento attivo con un trattamento passivo (e.g. terapia farmacologia, terapia fisica, splint, mobilizzazioni, etc.), studi che valutavano in contemporanea l'efficacia di 2 o più tipologie di esercizio terapeutico con 1 o più trattamenti di tipo passivo e/o "sham". La posologia per ogni intervento descritto negli studi viene riportata in Appendice2.

- Sindromi da entrapment

Negli studi riguardanti la Sindrome del Tunnel Carpale (CTS), 10 studi propongono esercizi di scorrimento neurale. Di questi, in 4 studi vengono associati esercizi di scorrimento tendineo, mentre in 2 studi vengono comparati gli esercizi di scorrimento tendineo e neurale. In 1 studio viene proposto un trattamento Yoga-based.

Nello studio riguardante la Sindrome del Tunnel Tubitale (CS) e la Sindrome del Tunnel Tarsale (TTS), vengono proposti interventi di neurodinamica

Nello studio riguardante la Sindrome dello Stretto Toracico di natura nervosa (nTOS), viene proposto un esercizio di stretching della muscolatura scalena.

- Radicolopatie

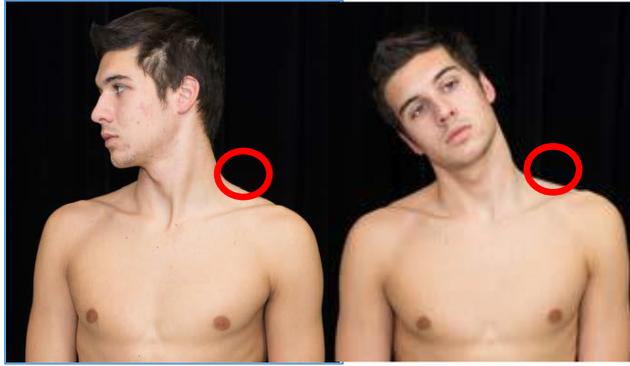
Negli studi riguardanti le radicolopatie cervicali, 1 studio propone esercizi di mobilizzazione e stabilizzazione della muscolatura cervicale profonda, 1 studi invece propone esercizi di scorrimento neurale in associazione con tecniche di terapia manuale volte all'apertura dell'interfaccia, 1 studio propone esercizi di scorrimento neurale in associazione con tecniche di terapia manuale ed esercizi volti all'apertura dell'interfaccia.

Negli studi riguardanti le radicolopatie lombari, 2 studi non specificano esattamente il tipo di intervento svolto. Di questi, 1 studio specifica di trattarsi di esercizi symptom-guided. 1 studio indaga la mobilizzazione toraco-lombare e stabilizzazione della muscolatura profonda. 2 studi indagano l'efficacia di esercizi di neurodinamica. Di questi, in 1 vengono integrate tecniche di terapia manuale volte all'apertura dell'interfaccia.

- Popolazione indistinta

2 studi indagano l'efficacia dell'esercizio terapeutico basato sull'equilibrio. In particolare, 1 studio compara un allenamento di equilibrio in palestra con uno in un ambiente acquatico. 1 studio invece propone un allenamento aerobico.

Il management del tessuto neurale è una delle tecniche fisioterapiche utilizzate nella gestione dei disordini del collo e dell'arto superiore nerve-related [41][42]. Nello specifico, vengono utilizzate determinate posizioni associati o meno a movimenti dell'arto superiore e/o del rachide cervicale al fine di ridurre la meccanosensibilità del nervo e di conseguenza ridurre la sintomatologia e lo stato infiammatorio e migliorarne la funzionalità [41][42][43][44]. La radicolopatia cervicale (CR) spesso è il risultato di impingement e dell'infiammazione della radice nervosa indotta dalla riduzione dello spazio foraminale intervertebrale (IVF) [45]. La fisioterapia che approccia la CR solitamente propone esercizi volti ad incrementare lo spazio IVF. È stato ipotizzato che alcuni movimenti (flessione, inclinazione e rotazione controlaterale) potrebbero aumentare il suddetto spazio e quindi andare a decomprimere la radice nervosa [45].



Langevin 2015 [36] e Nee 2012 [37] propongono al gruppo sperimentale un esercizio con tale obiettivo. Al paziente viene richiesta una inclinazione ed una rotazione controlaterale al

lato sintomatologico (nell'immagine contrassegnata con il cerchio) mantenendo la posizione per alcuni secondi.

Oltre al lavoro sull'interfaccia, viene proposta in letteratura anche una strategia volta alla mobilizzazione del tessuto neurale. Questo approccio si ipotizza possa essere efficace laddove ci si trovi di fronte ad un paziente che mostra segni di meccanosensibilità del nervo alterata [48], che può essere clinicamente valutata tramite dei test specifici per patologia che provocano il nervo mettendolo in tensione [49]. La neurodinamica, di fatto, è utilizzata al fine di modificare le caratteristiche meccaniche attorno ai nervi periferici [46], e potrebbero in qualche modo ridurre l'edema intraneurale e la congestione venosa [50]. È stato riscontrato un ridotto gliding del nervo mediano all'interno del suo canale in pazienti affetti da sindrome del tunnel carpale [47], e gli esercizi che vengono proposti in letteratura mirano a migliorare le condizioni di flessibilità e quindi a favorire lo scorrimento.

La maggior parte degli studi sulla CTS indagano l'efficacia dell'esercizio di glide tendineo e/o neurale della mano[23][24][25][26][27][28][29][30]. Questi consistono nel mantenimento di 5 posizioni specifiche di dita e polso per 5/7 secondi ciascuna come mostrato in figura3A: straight (a), hook (b), fist (c), tabletop (d), fist (e).

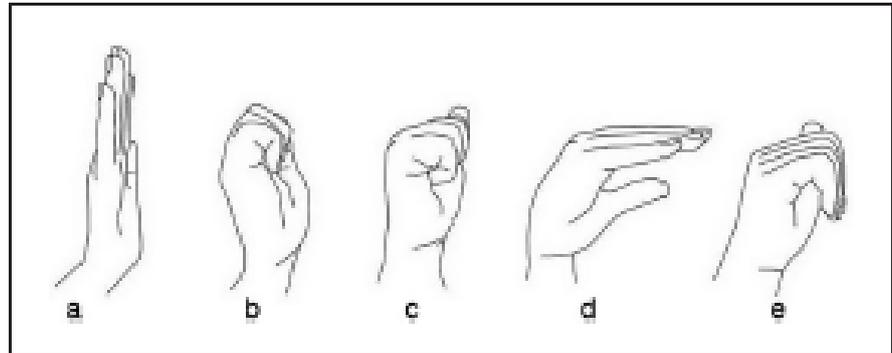


Figura 3A – esercizi di glide tendineo.

Gli studi riportano anche le modalità in cui vengono proposti gli esercizi di neurodinamica per il nervo mediano. Nell'immagine3B viene mostrata la sequenza da seguire: polso in posizione neutra con dita e pollice in flessione (a), polso in posizione neutra con dita in estensione e pollice in posizione neutra (b), polso e dita in estensione e pollice in posizione neutra (c), polso, dita e pollice in estensione (d), polso, dita e pollice in estensione ed avambraccio in supinazione (e), polso, dita e pollice in estensione ed avambraccio in supinazione con sovrappressione sul pollice con mano opposta (f).

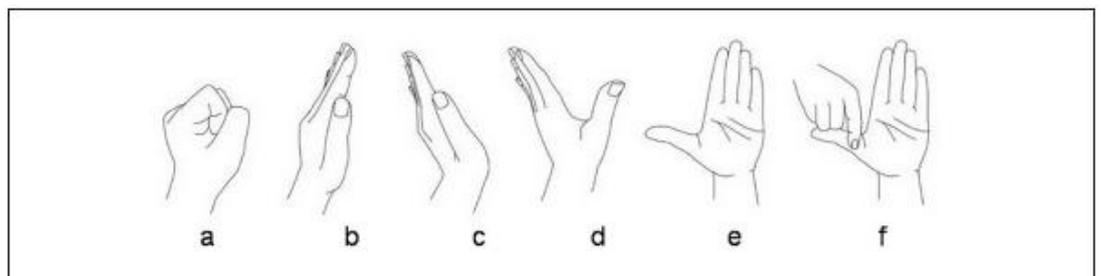


Figura 3B – esercizi di glide neurale.

Hamzeh 2020 [54] e Nee 2012 [37] specificano di aver eseguito gli esercizi di neurodinamica di tipo slider o tensioner (a seconda della reattività) per il nervo mediano in posizione ULTT1 in associazione o meno a movimenti del rachide cervicale omolaterali o controlaterali. Gli esercizi in modalità SLIDER erano svolti con una combinazione di: flessione di polso + estensione di gomito + lateroflessione cervicale omolaterale o depressione della spalla + flessione di polso, elevazione di spalla + estensione di polso. Mentre gli esercizi in modalità TENSIONER erano eseguiti con estensione di polso e gomito + inclinazione o rotazione controlaterale cervicale.

Ferreira 2016 [38] propone tecniche di neurodinamica per problematiche all'arto inferiore nerve-related. Al paziente, dapprima posizionato in decubito laterale (lato affetto in posizione antidecive), viene richiesta una estensione di anca e ginocchio a seguito di una flessione di anca e ginocchio.

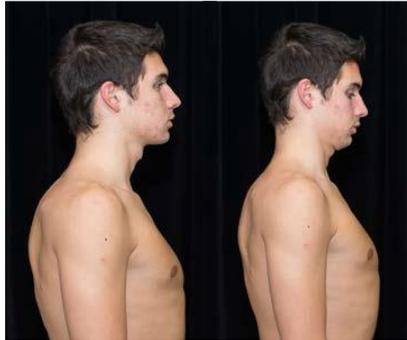


Neurodynamic techniques

Laddove i sintomi non fossero troppo severi, veniva data la progressione in posizione di SLUMP test associando l'estensione cervicale con l'estensione del ginocchio e la flessione cervicale

con la flessione di ginocchio. Kavlak 2011 [58], invece, afferma di aver eseguito gli esercizi di neurodinamica per il tunnel tarsale nella posizione dello SLUMP test, mantenendo la dorsiflessione di caviglia con una componente di eversione della sottoastragalica associando questi a movimenti di flesso-estensione di ginocchio.

Un altro degli obiettivi della fisioterapia in pazienti con NeP, secondo la letteratura disponibile ad oggi, sarebbe quello di ripristinare il range of motion e allo stesso tempo ripristinare la muscolatura profonda, in modo da evitare, o comunque ridurre, l'insorgenza di problematiche muscoloscheletriche secondarie al dolore primario [51]. Kujiper 2009 [33] e Langevin 2015 [36]



propongono esercizi di rinforzo della muscolatura cervicale profonda ed esercizi di mobilità cervicotoracica, con o senza resistenze a seconda della severità della sintomatologia. I programmi di esercizio prevedevano l'attivazione della muscolatura

flessoria profonda cranio-cervicale in cui si richiedeva al paziente in posizione supina di schiacciare un cuscino con il capo senza sollevarlo, il rinforzo della muscolatura estensoria in posizione prona o retrazione del capo in posizione seduta estendendo il rachide toracico (esempio in figura). Kim 2016 [40] propone esercizi di stretching della muscolatura scalena in un quadro di nTOS nella quale il paziente deve inclinare il capo controlateralmente e ruotare omolateralmente e, laddove necessario, eseguire una sovrappressione con la mano controlaterale al lato da stretchare.

Alcuni studi [52][53] enfatizzano l'importanza degli esercizi di stabilizzazione lombare e del mantenimento della posizione neutra della colonna lombare durante le attività quotidiane al fine di diminuire le pressioni intradiscali e di conseguenza avere un diminuito rischio di danneggiamento delle strutture circostanti. Kostadinovic 2020 [55] propone un programma di esercizi basato sulle mobilizzazioni toraco-lombari e sul rinforzo della muscolatura lombare stabilizzatrice in catena cinetica chiusa (CCC) ed in catena cinetica aperta (CCA). Gli autori affermano che gli esercizi in CCC potrebbero avere un vantaggio rispetto agli esercizi in CCA in quanto mimano i movimenti funzionali delle attività quotidiane in maniera più fedele.

L'associazione tra patologie neuropatiche periferiche ed impairment di equilibrio è stata notata da alcuni autori. È stato visto, infatti, che un soggetto

con neuropatia periferica riesce a mantenere l'equilibrio monopodalico 3 secondi in meno rispetto ad un soggetto sano che compie lo stesso task [54] proprio perché la perdita o riduzione della sensibilità in questi soggetti in associazione impairment motori può causare instabilità posturale, soprattutto in quelli più anziani [55]. Kerim 2019 [57] e Zivi 2018 [39] propongono un programma di esercizi basati su questo impairment. Vengono richiesti esercizi di equilibrio con progressioni gradualmente (base ristretta, posizione tandem, stazione monopodalica, equilibrio con occhi chiusi, e combinazione di questi, cammino in tandem, girare di 360° sul posto, su pedane instabili). Zivi propone tutti questi tipi di esercizi in un ambiente acquatico.

3.2.3 Misure di outcome e follow-up.

In tutti gli studi inclusi nella presente Revisione il dolore è stato valutato tramite apposite scale di misura accettate e validate in letteratura. L'outcome d'interesse è stato analizzato principalmente sotto l'aspetto dell'intensità con scale quantitative come la Visual Analogic Scale (VAS) e la Numeric Rating Pain Scale (NRPS). Gli aspetti relativi alla qualità del dolore sono stati poco indagati e quasi sempre nei trials riguardanti la CTS che hanno adottato la Boston Carpal Tunnel Syndrome Questionnaire (BCTSQ) nella sua sotto scala Symptom Severity Scale (SSS) per la valutazione dell'intensità del sintomo. La BCTSQ è un questionario auto-somministrato al paziente che si compone di due sotto-scale differenti: la SSS e la Functional Status Scale (FSS). La SSS si compone di 11 item a risposta multipla in cui il paziente può stimare l'intensità del sintomo con un punteggio che va da 1 (leggero) a 5 (molto severo), prendendo in considerazione anche aspetti come intorpidimento, formicolio e debolezza durante le attività o nel periodo notturno; mentre la FSS è stata utilizzata per la valutazione funzionale del soggetto in funzioni specifiche come scrivere, allacciare un bottone o stringere il telefono. Un solo autore ha utilizzato la DN4 per la valutazione delle caratteristiche del dolore neuropatico. Alcuni test di

provocazione del sintomo sono stati considerati come misure di outcome per la comparsa di dolore durante la manovra provocativa del tessuto neurale; test come Tinel e Phanel test per il tunnel carpale o l'SRL e lo SLUMP test per le radicolopatie lombari sono proposti sia nella valutazione alla baseline che nei follow-up per verificarne il miglioramento. Altre misure di esito prese in considerazione dagli studi valutavano la funzionalità e la disabilità dei partecipanti. Nei soggetti con disturbi del distretto arto superiore (CTS e radicolopatie cervicali) sono state misurate la forza di stretta e presa a pinza della mano con l'utilizzo del dinamometro e la funzione sensoriale tramite 2-Point Discrimination (2-PD). I PROM utilizzati per la valutazione della funzionalità dell'arto superiore proposti dagli studi sono la DASH sia nella sua forma intera che abbreviata (QuickDASH) e la FSS.

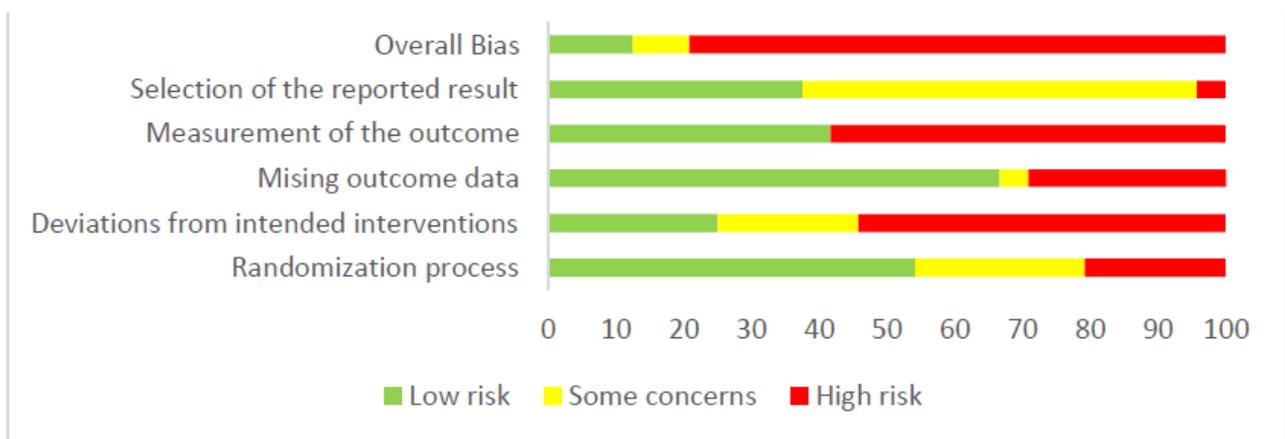
Nei soggetti con sintomi riferiti all'arto inferiore, invece, sono state valutate la capacità d'equilibrio statico tramite la Berg Balance Scale, la capacità del cammino tramite Time Up and Go e il Dynamic Gait Index. Altre misurazioni effettuate in alcuni trials sono lo studio della velocità di conduzione del nervo e la valutazione della qualità della vita tramite EQ-5D e in un caso con WHOQOL-BREF [28].

Le misurazioni degli outcome sono state effettuate sempre alla baseline prima di inserire i pazienti all'interno del gruppo di lavoro e alla fine del periodo di trattamento. La durata degli interventi era variabile e andava da un minimo di due settimane ad un massimo di 24 settimane di programma riabilitativo [31]. Alcuni trials hanno proposto delle valutazioni intermedie per verificare l'efficacia del trattamento nel breve termine mentre 9 [24][28][33][34][35][36][54][55][56] studi hanno proposto un follow-up lontano dal periodo di trattamento. La valutazione nel medio/lungo termine è stata effettuata a 2, a 3 o a 6 mesi dalla fine del trattamento tramite intervista telefonica o via email proponendo l'auto-compilazione dei questionari sul dolore. Solo Luijsterburg 2008 ha proposto un follow-up nel lungo termine a 52 settimane dalla fine del trattamento.

3.2.4 Rischio bias dei singoli studi.

È stata effettuata una valutazione della qualità metodologica con cui gli studi inclusi sono stati condotti. Lo strumento di critical appraisal RoB2 del 2019 è uno strumento di valutazione del rischio bias negli RCT per singolo outcome, nel nostro caso specifico il “dolore”. Lo studio di Kim 2016 [40] è stato valutato con una RoB specifica per Randomized Cross-over Trial. Il riassunto della valutazione del bias è rappresentato nell’istogramma del Grafico1.

Grafico 1- Sintesi del Risk of Bias.



- Nella tabella del Grafico2 sono riportati i giudizi di ogni dominio per ogni studio incluso mentre l'interno strumento di valutazione con gli items e i relativi commenti sono riportati in Appendice3. Grafico 2- Sintesi del Risk

Study ID	D1	D2	D3	D4	D5	Overall	
Albert 2012	+	+	+	+	+	+	+
AL SHAMI 2021	-	-	!	+	!	-	!
ABDOLRAZAGHI 20	+	!	+	+	!	!	!
AKALIN 2002	-	!	+	-	!	-	-
ATYA 2011	+	!	+	-	!	-	D1
BRININGER 2007	+	!	+	-	+	-	D2
BARDAK 2009	!	-	-	-	!	-	D3
GARFINKEL 1998	!	-	-	-	!	-	D4
HAMZEH 2020	+	-	+	+	+	-	D5
HESAMI 2018	-	!	-	-	+	-	
HORNG 2011	+	-	-	-	!	-	
KAVLAK 2011	+	-	+	+	+	-	
KERIM 2019	+	-	+	+	!	!	
KOSTADINOVIC 20	-	-	+	+	!	-	
KUIJPER 2009	+	-	+	-	!	-	
LANGEVIN 2015	+	+	+	+	+	+	
LUJSTERBURG 200	+	-	-	-	-	-	
NEE 2012	!	+	+	-	+	-	
PINAR 2005	!	-	-	-	!	-	
SVERNLOV 2009	!	-	-	-	!	-	
TOTH 2014	-	+	+	-	!	-	
VAIDYA 2020	!	-	+	+	!	-	
ZIVI 2018	+	+	+	+	+	+	
FERREIRA 2016	+	+	+	-	+	-	

of BiasRandomization process

Nel primo dominio, 13 studi su 24 sono risultati essere a basso rischio di bias e quindi giudicati dagli autori come “Low Risk” [23][25][28][33][34][35][36][38][39][51][52][53][54]. In 6 studi su 24 si sono evidenziati alcuni possibili bias, e quindi valutati come “Some Concerns”. In particolare, in Garfinkel 1998 [59], Pinar 2005 [29], Svernlolv 2009 non viene specificato il metodo di randomizzazione. In Bardak 2009 [26], Nee 2012 [37], invece, si evidenzia che probabilmente potrebbero esserci delle

differenze alla baseline tra i gruppi, che di conseguenza avrebbero potuto influire sui risultati ottenuti. In Garfinkel 1998 [59] e Vaidya 2020 [30] non vengono specificate le caratteristiche dei gruppi alla baseline. In 5 studi su 24 c'è un'alta probabilità di bias, e quindi giudicati dagli autori come "High Risk". In particolare, Al Shami 2021 [32], Akalin 2002 [24], Kostadinovic 2020 [55], Toth 2014 [31], hanno evidenziato delle forti limitazioni nella metodologia della randomizzazione, mentre Hesami 2018 [27] mostra forti limitazioni sia nella metodologia della randomizzazione che nelle differenze tra i gruppi alla baseline. Kim 2016 ha riportato un basso rischio di bias nel processo di randomizzazione.

- **Deviation from the intended intervention**

Nel secondo dominio, 6 studi su 24 sono risultati essere a basso rischio di bias e quindi giudicati dagli autori come "Low Risk" [31][32][35][36][38][39]. In 5 studi su 24 si sono evidenziati alcuni possibili bias, e quindi valutati come "Some Concerns". In particolare, in Abdolrazaghi 2020 [23], Akalin 2002 [24] e Atya 2011 [25] non viene dichiarato il tipo di analisi effettuata ma questo potrebbe non avere un sostanziale impatto sul risultato. In Brininger 2007 [56] vengono riportate delle deviazioni che potrebbero influenzare l'outcome. In Hesami 2018 [27] non viene riportata la cecità di partecipanti e terapisti e non viene specificato il tipo di analisi effettuata. Nei restati 13 studi su 24 c'è il rischio di un'alta probabilità di bias, e quindi giudicati dagli autori come "High Risk". In Al Shami 2021 [32], Bardak 2009 [26], Hamzeh 2020 [54], Kavlak 2011 [58], Kerim 2019 [57], Kostadinovic 2020 [55], Kuijper 2009 [33], Pinar 2005 [29], Svernlöv 2009 [89], Vaidya 2020 [30] non viene dichiarato il tipo di analisi effettuata che potrebbe avere un sostanziale impatto sul risultato. Horng 2011 [28] non utilizza una analisi appropriata. Garfinkel 1998 [59] non riporta la cecità di partecipanti e terapisti e non viene specificato il tipo di analisi effettuata che in questo caso potrebbe influire l'outcome. Luijsterburg 2002 [34] riporta deviazioni nell'intervento

non bilanciati tra i gruppi e un'analisi inappropriata dell'outcome che potrebbe aver inciso sul risultato. Kim 2016 [40] ha riportato un basso rischio di bias, ed è quindi stato giudicato come "Low Risk".

- **Missing outcome data**

Nel terzo dominio, 16 studi su 24 sono risultati essere a basso rischio di bias e quindi giudicati dagli autori come "Low Risk". In Al Shami 2021 [32] si sono evidenziati alcuni possibili bias, e quindi valutato come "Some Concerns", in quanto c'è un elevato numero di drop out che non viene corretto tramite analisi specifiche ma che probabilmente non dipende dalla tipologia di trattamento ricevuto. Nei restati 7 studi su 24 c'è il rischio di un'alta probabilità di bias, e quindi giudicati dagli autori come "High Risk". Kim 2016 [40] ha riportato un basso rischio di bias, ed è quindi stato giudicato come "Low Risk".

- **Measurement of the outcome**

Nel quarto dominio, 10 studi su 24 sono risultati essere a basso rischio di bias e quindi giudicati dagli autori come "Low Risk". In Akalin 2002 [24], Atya 2011 [25], Brininger 2007 [56], Bardak 2009 [26], Garfinkel 1998 [59], Hesami 2018 [27], Horng 2011 [28], Kuijper 2009 [33], Luijsterburg 2008 [34], Nee 2012 [37], Pinar 2005 [29], Svernlöv 2009 [89], Toth 2014 [31], Ferreira 2016 [38] i valutatori (che nei casi citati coincidono con i partecipanti in quanto si utilizza una misura di outcome patient-reported) non sono in cieco, e può esserci un'alta possibilità che la conoscenza dell'intervento assegnato possa aver influito sull'outcome, motivo per il quale gli autori hanno assegnato il

giudizio “High Risk”. Kim 2016 [40] ha riportato un basso rischio di bias, ed è quindi stato giudicato come “Low Risk”.

- **Selection of the reported result**

Nel quinto dominio, 10 studi su 24 sono risultati essere a basso rischio di bias e quindi giudicati dagli autori come “Low Risk” [27][35][36][37][38][39][54][56][57][58]. In Al Shami 2012 [32] vengono riportate delle analisi che non rispecchiano quelle citate nel protocollo dello studio, e quindi assegnato il giudizio “Some Concerns”. In Abdolrazaghi 2020 [23], Akalin 2002 [24], Atya 2011 [25], Bardak 2009 [26], Garfinkel 1998 [59], Horng 2011 [28], Kostadinovic 2020 [55], Kuijper 2009 [33], Pinar 2005 [29], Svernlöv 2009 [89], Toth 2014 [31], Vaidya 2020 [30] non viene specificato se lo studio viene basato su un protocollo precedentemente registrato, e quindi assegnato il giudizio “Some Concerns”. In Luijsterburg 2008 probabilmente non vengono riportate le analisi che erano state citate nel protocollo, motivo per il quale è stato assegnato il giudizio “High Risk”. Kim 2016 [40] è stato giudicato come “Some Concerns” in quanto gli autori non riportano se è stato utilizzato un test statistico per un eventuale carry-over.

- **Overall Judgement**

Dalla valutazione dei 5 domini, secondo l’algoritmo consigliato dal sito ufficiale della Cochrane, è emerso che soltanto 3 degli studi analizzati presentavano un rischio giudicato dagli autori “Low Risk” [35][36][39], 2 presentavano qualche bias e perciò giudicati dagli autori con “Some Concerns” [23][40] mentre i restanti 20 sono stati giudicati ad alto rischio bias e quindi giudicati come “High Risk”.

3.3 SINTESI DEI RISULTATI

Dalla lettura dei full-text dei trials sono stati estrapolati e sintetizzati i dati riguardanti l'effetto del trattamento d'interesse sull'outcome dolore e di alcune misure di interesse secondario come lo stato funzionale dell'arto superiore o la soddisfazione dei pazienti. La sintesi dei dati è stata organizzata secondo una divisione eziologica del dolore neuropatico in tre sottoparagrafi: radicolopatie, entrapment periferici, popolazione mista.

3.3.1 Radicolopatie

Dei 25 studi selezionati, 8 analizzano popolazioni di soggetti affetti da radicolopatie. Nello specifico, in 3 studi vengono presi in considerazione radicolopatie cervicali mentre in 5 studi vengono esaminati soggetti con radicolopatie lombari. Gli studi presentano protocolli di esercizi eterogenei tra loro, ma nella maggior parte dei casi la posologia risulta essere omogenea; vengono svolte in media tra le 2 e le 3 sedute settimanali per un tempo complessivo che va dalle 2 alle 8 settimane. In Kostadinovic [55] vengono svolti invece esercizi domiciliari giornalieri per 8 settimane. Luijsterburg [34] non specifica la posologia.

RADICOLOPATIE CERVICALI

Langevin 2015 [36] ha incluso nel proprio trial 36 partecipanti affetti da radicolopatia cervicale acuta o subacuta (sintomi da meno di tre mesi) equamente suddivisi in due gruppi. Entrambe le coorti erano sottoposte a 4

settimane di un programma riabilitativo composto di 4 tecniche di terapia manuale del tratto cervico-toracico ed esercizi domiciliari di rinforzo dei flessori cervicali e di mobilità cervicotoracica. I due interventi differivano per la tipologia di esercizi assegnati: nel gruppo definito COM non erano ammesse tecniche manuali né esercizi di apertura del forame intervertebrale (IFV), mentre nel gruppo EXP sia le tecniche che gli esercizi comportavano l'aumento della sezione trasversale dell'IFV, come la rotazione controlaterale al sintomo. Tutti i partecipanti hanno preso parte a tutte le 4 settimane del programma, e la compliance (tassi di adesione al protocollo per le 8 sessioni di trattamento) era: 94,4% per il gruppo COM e 95,1% per il gruppo EXP, simile tra i due gruppi ($P > .05$). Nel complesso, il miglioramento dei pazienti per entrambi programmi osservati nello studio era statisticamente significativo e clinicamente importante per quanto riguarda la NDI, il dolore (NPRS) e la disabilità (QuickDASH). Il miglioramento della NPRS è stato rilevato sia per il dolore riferito al distretto collo che per l'intero arto superiore. In questa scala di valutazione ci sono miglioramenti a 4 settimane in entrambi i gruppi ma la differenza diventa significativa a 8 settimane tra i due gruppi ($p < 0.05$) soltanto per il dolore all'arto superiore mostrando un miglioramento medio del 60% a 4 settimane e dell'88% a 8 settimane. L'efficacia dell'intervento attivo sul dolore è stata dimostrata anche da Kuijper 2009 [33]. Il suo studio ha dimostrato che il dolore agli arti superiori era significativamente diminuito nei due gruppi di intervento (collare cervicale e terapia fisica attiva, definita come esercizi "a mani libere" per rafforzare i muscoli superficiali e profondi del collo) rispetto al gruppo "wait and see". Nello studio di Kuijper [33] il gruppo di terapia fisica attiva ha avuto un miglioramento medio del 50% alla scala VAS a 6 settimane. Nei gruppi collare e fisioterapia, i punteggi del dolore sono diminuiti significativamente rispetto al gruppo di controllo, con una riduzione del dolore di 2 mm a settimana e di 12 mm in sei settimane. Il trattamento con collare o fisioterapia ha portato a una riduzione significativa del dolore al collo di 2,8 mm/settimana per il collare (pari a 17 mm in sei settimane) e di 2,4 mm/settimana per la fisioterapia (14 mm in sei settimane). Lo stesso miglioramento sul dolore è stato evidenziato da Nee 2012 [37] nella

popolazione con dolore al braccio da radicolopatia cervicale subacuta e cronica (sintomi da più di 4 settimane). I due gruppi in cui sono stati divisi i pazienti reclutati avevano un rapporto 2:1 per numerosità campionaria ed erano sottoposti ad un trattamento educativo (gruppo controllo) o ad un intervento di esercizio attivo e terapia manuale (gruppo sperimentale). L'esercizio attivo consisteva in esercizi di sliding e tensioning del nervo mediano come descritti da Butler et al. Di fatto, 13 pazienti su 38 (34%) del gruppo sperimentale ha avuto dei miglioramenti clinicamente significativi nel dolore (inteso come una riduzione della NRPS > 2,2 punti) correlato sia al braccio che al collo contro 1 paziente su 18 (6%) del gruppo di controllo. Un particolare tipo di analisi effettuato dagli autori, "Worst case analysis", in cui i pazienti persi al follow up venivano analizzati come "not improved" se appartenenti al gruppo sperimentale e "improved" se appartenenti al gruppo di controllo, ci suggerisce che 1 paziente su 3 potrebbe raggiungere un miglioramento significativo con questa tipologia di trattamento rispetto ad altri tipi (95% CI 1.7-6.5). L'analisi completa dei soggetti che non sono stati persi al follow up, "complete case", ci suggerisce che più di 1 paziente su 2 trattati potrebbe raggiungere miglioramenti significativi (95% CI 1.5-3.3).

RADICOLOPATIE LOMBARI

Sono stati individuati degli studi che hanno verificato se alcune tipologie di esercizio attivo fossero utili per il contenimento del dolore radicolare lombare. Nel 2008 Luijsterburg [34] ha sottoposto un gruppo di 67 persone ad un programma di esercizio attivo per 12 settimane e ha confrontato i risultati di NRPS di schiena e gamba, RMDQ, PGE, TSK e EQ-5D, con quelli ottenuti da un gruppo di controllo di 68 persone che seguivano solo un intervento educativo. I risultati hanno mostrato miglioramenti a 12 e a 52 settimane di follow-up senza, però, differenze significative. Per la scala NRPS il risultato migliore è stato ottenuto a 12 settimane per il gruppo sperimentale (riduzione nel gruppo d'intervento: -4.4 ± 2.7 , gruppo di controllo: -3.7 ± 2.7 , differenza media: -0.7 ± 1.7 ; $p=0.2$), così come per la disabilità alla Roland Morris e alla chinesiofobia

alla TSK. A 52 settimane l'unico risultato che ha mostrato differenze significative è stato la percezione globale di miglioramento del paziente misurata con GPE. È stata riscontrata una significativa e differenza clinica tra i gruppi sull'esito primario misura GPE, a favore del gruppo di intervento. Circa 53 pazienti (79%) nel gruppo di intervento contro i 38 pazienti (56%) del gruppo di controllo hanno dichiarato di essere "migliorato". Nonostante il metodo di analisi statistiche risulta adeguato i risultati potrebbero essere influenzati dall'utilizzo dei farmaci analgesici somministrati al bisogno e dal drop-out ampio nel gruppo di controllo. Inoltre, non è stato specificato nello studio la tipologia di esercizi svolti nel gruppo sperimentale, né la posologia esatta di somministrazione e dunque non ci sono dati a disposizione sulla corretta adesione al protocollo d'intervento. (risultati da rivedere!) l'utilizzo di una serie di esercizi di stabilizzazione lombare e mobilizzazione toracica in catena cinetica chiusa sembra essere efficace per la riduzione del dolore nei soggetti con radicolopatia lombare. Kostadinovic 2020 [55], infatti, ha comparato i risultati provenienti da un gruppo che svolgeva questo tipo di attività in combinazione con terapia fisica (tens e laserterapia) con un programma di esercizio basato sugli stessi principi ma in catena cinetica aperta. È stata riscontrata una riduzione significativa dell'intensità del dolore (VAS per la gamba) a tutti gli intervalli con una regressione del dolore costante riferito ad ogni misurazione (T0: 59,4 ±13,44 T1: 45,27 ±12,66 T2: 22,75 ±12,78) nel gruppo in catena cinetica chiusa e maggiore rispetto a quella del gruppo in catena cinetica aperta (T0:61,44± 4,92, T1: 52,19±5,01, T2: 45,02± 4,73); anche i valori DN4 della componente del dolore neuropatico sono migliorati a tutti gli intervalli di misurazione nel gruppo "Catena Cinetica Chiusa"(CCC) rispetto al gruppo "Catena Cinetica Aperta"(CCA) in maniera significativa (p<0.001). Si è registrata anche una significativa (p<0.001) riduzione dell'indice di disabilità della ODI nel gruppo "CCC" (p < 0,5), mostrando i seguenti punteggi medi: gruppo "CCC", T0:17,77±7,04, T1: 13,15±6,11, T2: 6,15±5,20 e nel gruppo "CCA" T0: 21,1±2,74, T1: 17,27 ±2,59, T2:14,05±2,75. Una diversa proposta di esercizio terapeutico è stata data da Albert 2012 [35] in cui l'obiettivo era quello di verificare se l'esercizio ponderato sul dolore potesse avere un beneficio maggiore rispetto ad un approccio classico di evitamento del dolore. 181

soggetti con LBRLP da meno di un anno sono stati selezionati e divisi nei due gruppi di lavoro symptom-guided e sham. In media, i pazienti hanno sperimentato riduzioni statisticamente significative ($P < 0,00001$) e clinicamente importanti ($P < 0,00001$), soprattutto per il dolore attuale alla gamba. Il miglioramento medio alla fine del trattamento è stato di 2,6 punti e a 1 anno di 3,0 punti rispetto al valore di riferimento. A 1 anno di follow-up, c'è stata una riduzione media del 66% dei punteggi del dolore al basale. Alla fine del trattamento, è emersa una tendenza ($P < 0,6$) che il gruppo di esercizi guidati dai sintomi ha presentato una maggiore riduzione media del dolore attuale alla gamba rispetto al gruppo di esercizi sham (0,8 punti) ma l'entità di questa differenza non era clinicamente importante. Questi risultati sono stati ritrovati nella variazione del dolore totale alla gamba, con un punteggio medio al basale di 18 punti su una scala di 30 punti, migliorando a 4 punti dopo il trattamento e un ulteriore miglioramento a 2,5 punti a 1 anno di follow-up. Il gruppo con esercizi sintomo-guidati ha mostrato anche un significativo miglioramento sulla percentuale della presenza dei segni indicativi per radicolopatia (deficit motorio, sensoriale, iporeflessia): i deficit motori hanno avuto un miglioramento clinicamente importante soprattutto alla fine del trattamento ($p < 0.0001$), del SRL e dei disturbi sensoriali, tutti mantenuti anche ad un anno di follow-up. I punteggi EQ-5D hanno mostrato che tutti i pazienti hanno avuto un miglioramento medio di 0,20 rispetto al valore di base alla fine del trattamento e a 1 anno di follow-up ($P < 0,001$). Il gruppo con esercizio guidato dai sintomi è migliorato da 0,62 (SD = 0,18) al basale a 0,82 (SD = 0,21) a 1 anno di follow-up, che è un miglioramento maggiore del gruppo di esercizi sham da 0,62 (SD = 0,62) a 0,79 (SD = 0,21) a 1 anno di follow-up a 0,79 (SD = 0,24), ma la differenza non è stata statisticamente significativa.

In letteratura è stato proposto l'esercizio neurodinamico (slider e tensioner) per migliorare il sintomo neuropatico nei pazienti con radicolopatia lombare. Tra gli studi inclusi nella revisione, due di questi hanno indagato l'effetto di questa modalità di esercizio: Ferreira 2016 [38] e Al-Shami 2021 [32]. Il primo dei due ha incluso nel trial 60 pazienti con dolore radicolare unilaterale cronico da più

di 12 settimane con intensità da lieve a severa (> 3 alla NRPS). Il gruppo sperimentale eseguiva una tecnica di apertura oscillatoria del forame intervertebrale del lato sintomatico, 8 sessioni di 25 minuti ciascuna (2 a settimana) di esercizi passivi o attivi di slider e tensioner del nervo sciatico e un programma di esercizi quotidiani in slider e tensioner sempre dello sciatico, mentre il gruppo di controllo seguiva dei consigli sul rimanere attivi. I risultati non hanno mostrato dei miglioramenti importanti per il dolore riferito alla gamba né per il dolore lombare a 2 settimane d'intervento ma a 4 settimane il miglioramento risulta essere importante e significativo per entrambe le misurazioni: il dolore alla gamba ha mostrato una riduzione media di 2,3 punti alla NRPS tra la baseline e la quarta settimana nel gruppo sperimentale e una differenza media di 2,4 punti alla NRPS con il gruppo di controllo (MD -2.4, 95%CI -3.6 to -1.2). La differenza tra i due gruppi per il dolore lombare è minore ma comunque significativa alla valutazione a 4 settimane (MD -1.5, 95% CI -2.8 to -0.2). Non vi è stato alcun effetto del trattamento sulla localizzazione dei sintomi. A 2 settimane, 11 (37%) partecipanti nel gruppo di trattamento e cinque (17%) partecipanti nel gruppo di consiglio (17%) ha riportato fenomeni di centralizzazione del dolore distale alla gamba; questa differenza non era significativa (RR 2,2, 95% CI da 0,9 a 5,6) a 4 settimane. 13 (43%) partecipanti al gruppo di trattamento e sette (23%) partecipanti al gruppo che ha ricevuto il consiglio di rimanere attivi hanno riferito una centralizzazione del dolore alla gamba (RR 1,9, 95% CI, da 0,9 a 4,0). Anche nelle altre misure di outcome il trattamento neurodinamico ha presentato dei miglioramenti importanti in termini di funzione alla scala ODI con un miglioramento di 6 punti in 4 settimane e una differenza media con il gruppo di controllo di 3.3(-9.6 to 2.9) e percezione di miglioramento a favore del trattamento neurodinamico a 2 settimane (MD 2,5, 95% CI, da 1,6 a 3,5) e a 4 settimane (MD 2,9, 95% CI, da 1,9 a 3,9). Ai risultati è da tenere in considerazione che i partecipanti al gruppo sperimentale sono stati visitati dal terapeuta quattro volte durante il periodo di trattamento, mentre i partecipanti al gruppo di controllo hanno avuto contatto faccia a faccia con il personale dello studio solo una volta. La differenza tra i gruppi nella quantità di visite può aver creato un attention bias, il che potrebbe spiegare

perché i partecipanti al gruppo di controllo sono migliorati in alcune misure di esito al primo follow-up, ma sono tornati al livello di base al follow-up di 4 settimane. L'effetto placebo potrebbe spiegare in qualche modo l'effetto del trattamento osservato. I partecipanti al trattamento neurodinamico sono stati esposti a un contesto terapeutico, nel quale l'interazione con il terapeuta e il contesto stesso possono aver potenziato i miglioramenti, rispetto a coloro che non hanno ricevuto il trattamento.

Al-Shami 2021 [32] ha indagato se tra gli esercizi neurodinamici descritti in letteratura e comunemente utilizzati in pratica clinica ce ne fosse uno migliore dell'altro: il confronto è stato fatto tra l'esercizio in tensioner e quello in slider misurando l'intensità del dolore con scala VAS e il ROM al test SRL e SLUMP. Rispetto alle misurazioni al basale, il dolore è diminuito significativamente a tutte le sessioni di follow-up: il punteggio della VAS è diminuito in maniera progressiva nei due gruppi sperimentali di 1,5-2,5 cm nel gruppo slider e 1,5-3 cm nel gruppo tensioner. Sebbene il dolore sia diminuito significativamente nel gruppo di controllo solo alla sessione 6, sono state riscontrate differenze significative tra il gruppo di controllo e i gruppi sperimentali, in particolar modo nel gruppo tensioner, che ha mostrato una riduzione significativa già alla prima seduta (MD 1.5) rispetto allo slider (MD 0.3). il Rom ai test di neurotensione hanno mostrato dei risultati analoghi sia per SRL che per SLUMP test. I miglioramenti sono stati progressivi nei due gruppi sperimentali e minimo nel gruppo di controllo: nel gruppo slider c'è stato un miglioramento durante tutto il trattamento di 6-16 gradi mentre nel tensioner di 13-30 gradi all'SRL.

3.3.2 Entrapment periferici

Dei 25 studi selezionati, 13 hanno indagato l'efficacia degli interventi attivi sulle neuropatie da entrapment periferico. In linea con la maggior incidenza nella popolazione generale la sindrome prevalentemente indagata, con ben 11 studi, è stata quella del tunnel carpale; i restanti due hanno analizzato l'efficacia

dell'intervento nella popolazione con sindrome del tunnel tarsale e cubitale. Gli studi hanno presentato protocolli d'intervento simili e basati sugli esercizi di glide neurale e tendineo. Soltanto Gerfinkel 1998 [59] ha proposto un intervento basato su esercizi di yoga. Gli studi riguardanti l'esercizio neurodinamico di scorrimento e tensionamento nervoso hanno mostrato una omogeneità tra i risultati. L'esercizio attivo di glide e di neurotensionamento hanno portato ad un miglioramento significativo nella riduzione del dolore nel post-trattamento in tutti gli studi.

SINDROME DEL TUNNEL CARPALE

Hossein 2020 ha comparato l'utilizzo del solo splint in posizione neutra del polso per 6 settimane e l'aggiunta degli esercizi di scorrimento tendineo e neurale come suggerito dagli autori Totten&Hunter. È stata fatta la valutazione del campione con BCTQ a 2 e 6 settimane dall'inizio del trattamento e i due gruppi hanno mostrato dei miglioramenti statisticamente significativi nella sotto-scala SSS all'analisi intra-gruppo con un miglioramento maggiore nei soggetti del gruppo sperimentale (SSS= 25,6±6,9 a T0, SSS= 21,8±10,4 a 2 settimane e SSS= 16,9±7,6 a 6 settimane con $p<.001$). Il miglioramento individuato a 2 settimane è presente solo nel gruppo sperimentale, non ci sono, però, differenze significative all'analisi inter-gruppo. Allo stesso modo Brininger 2007 [56] ha sottoposto 4 gruppi ad un trattamento conservativo con differenti tutori per il tunnel carpale e in due di questi sono stati insegnati esercizi di scorrimento neurale e tendineo del tutto simili a quelli presentati nello studio precedente. Anche in questo caso il miglioramento è stato significativo alla sotto-scala SSS tra il pre e il post trattamento in tutti e quattro i gruppi ma non sono stati riportati dagli autori gli effettivi risultati delle misure di outcome. La mancanza di una differenza statistica non ha individuato l'effettivo beneficio derivante dall'esecuzione degli esercizi di glide. Anche Akalin 2002 [24] ha confrontato l'utilizzo dello splint notturno con l'esecuzione degli esercizi di glide tendineo e neurale. La valutazione dei soggetti è stata effettuata a 8 settimane dall'inizio del trattamento ed il sintomo è stato valutato tramite scala SSS che ha mostrato

notevole miglioramento in entrambi i gruppi, con miglioramento maggiore nel gruppo2 per cui la SSS è passata da un valore di 35.9 ± 6 nel T0 a 18.2 ± 5.8 con $p < .001$ dopo il trattamento. Le uniche differenze significative sono state individuate nella forza di presa della mano e nella soddisfazione del paziente a favore del gruppo con esercizio. Pinar 2005 [29] ha dimostrato un'importante riduzione del dolore misurato con scala VAS sia nel gruppo con splint notturno che in quello con svolgimento degli esercizi di glide con un miglioramento medio di 5.5 punti dopo 10 settimane di trattamento (VAS= T0: 6.9 ± 1.4 , T1: 1 ± 1.6 , $p < .003$). l'autore dichiara che dall'analisi si evidenzia una maggior rapidità di riduzione del dolore nel gruppo sperimentale ma non sono stati trovati nel trial elementi a supporto di ciò. Alcuni autori hanno comparato trattamenti differenti tra loro per individuare quale di questi potesse offrire un miglior outcome clinico. Vaydia 2020 [30] ha aggiunto ad uno standard care composto da splint notturno e 3 sedute a settimana di ultrasuono-terapia, esercizi attivi di glide neurale insegnati al paziente e svolti in ambito domiciliare o tecniche di neurodinamica passiva nella posizione dell'ULTT erogata dal terapista 3 volte a settimana. L'obiettivo dello studio era quello di individuare quale dei due trattamenti offrisse un miglior outcome clinico alla misurazione della BCTQ, grip strength e 2 point-discrimination. L'analisi ha mostrato superiorità in tutte le misure di outcome a favore del gruppo sottoposto a tecniche manuali di neurodinamica passiva ad eccezione del 2-PD. In particolar modo, la severità dei sintomi indagata con SSS ha mostrato una differenza media tra i due gruppi di 0.60 (miglioramento medio nel gruppo con neurodinamica 1.73, nel gruppo con esercizio 1.13) e una significatività statistica di $p < 0.006$. Altri dati a supporto della neurodinamica sono emersi dallo studio di Hamzeh 2020 [54], trial che ha comparato l'effetto delle tecniche manuali neurodinamiche in combinazione con un programma di esercizi domiciliari basati sull'ULTT ad un programma di esercizi domiciliari composto da stretching, rinforzo dei muscoli della mano e glide tendineo. Il gruppo neurodinamico ha dimostrato un miglioramento significativo in tutte le misure di esito a 1 e 6 mesi ($P < 0.05$). La differenza media nella SSS è stata di 1,4 (95% CI, 0,9-1,4) a 1 mese e di 1,6 (95% CI, 0,9-2,2) a 6 mesi. La differenza media in FSS era 0,9 (95% CI, 0,4-1,4) a 1 mese e 1,4 (95% CI,

0,7-2,0) a 6 mesi. Sono state riscontrate differenze significative tra i gruppi nelle misure di funzione (FSS e QuickDASH) a 6 mesi, ma non nella misura SSS dei sintomi. L'effetto della terapia è stato significativo per la riduzione del peggior dolore sperimentato dai soggetti in entrambi i gruppi ($p < 0.05$) a 1 e 6 mesi. Il gruppo neurodinamico, però, presentava una differenza significativa nel valore medio del dolore misurato con NRPS a 1 e 6 mesi. Inoltre, al follow-up a 6 mesi nessun paziente ha riferito di assumere farmaci analgesici per il proprio disturbo al tunnel carpale e all'intervista telefonica ad un anno nessuno dei pazienti era stato sottoposto ad intervento chirurgico di decompressione del nervo mediano. Gli esercizi di scorrimento neurale e tendineo sembrano dare beneficio ai soggetti con sindrome del tunnel carpale di entità lieve/moderata se aggiunti alla somministrazione di 300 mg/die di gabapentin. Hesami 2018 [27], infatti, ha riportato dei risultati statisticamente significativi nel post-intervento in tutti i soggetti che svolgevano il programma di esercizio domiciliare in aggiunta o meno allo splint notturno o all'assunzione del farmaco, ma le differenze inter-gruppo diventano significative solo dopo la stratificazione dei soggetti in "mild" e "moderate"; i soggetti sottoposti a somministrazione di gabapentin ed esercizi di glide con CTS di livello moderato hanno presentato una significativa riduzione del dolore alla scala VAS con una media di 4.20 ± 2.28 ($p < 0.015$). Gli esercizi di scorrimento tendineo e neurale non danno un maggior beneficio rispetto ad un ciclo di trattamento con laserterapia. Lo studio di Atya 2011 [25] ha diviso un campione di 30 donne in due gruppi. Il gruppo B sottoposto ad esercizi attivi di glide, il gruppo A ad un ciclo di 8 sedute di laserterapia a 830 nm. L'analisi inter-gruppo pre-trattamento e post-trattamento ha rivelato che c'è stata una significativa diminuzione del valore del dolore secondo la VAS (gruppo A, VAS= 7.13 ± 1.3 a T0 e 2.86 ± 1.30 a T1; gruppo B, Vas= 7.533 ± 1.5 a T0 e 5.2 ± 1.52 a T1) e un significativo aumento della forza media di presa a favore del gruppo Laser ($p < 0.001$). l'unico studio che ha messo a confronto due tipologie di esercizio di glide con un gruppo di controllo è stato Horng 2011 [28] che ha fatto indossare uno splint notturno a 53 pazienti con CTS e a 18 di questi ha chiesto di eseguire 8 settimane di esercizi di scorrimento tendineo, a 19 esercizi di scorrimento neurale e i restati partecipanti sono stati

utilizzati come controllo. Tutti e tre i gruppi hanno mostrato miglioramenti alla BCTQ sia nel dominio della SSS che della Pain scale ma senza differenze significative tra i gruppi. Il confronto tra i dati iniziali e quelli di follow-up hanno rivelato miglioramenti significativi nei punteggi della BCTQ e del dolore in tutti e tre i gruppi. Le dimensioni dell'effetto (ES) dei punteggi della scala della gravità dei sintomi (SSS) e del dolore sono stati 0,78 e 0,96 per il gruppo 1, 0,6 e 0,53 per il gruppo 2, e 1,0 e 0,66 per il gruppo 3, rispettivamente. Tuttavia, miglioramenti significativi nei punteggi stato funzionale (ES= 0,57), punteggi del questionario DASH (ES= 0,51) e nei punteggi del dominio fisico del WHOQOL-BREF sono stati osservati solo nel gruppo che eseguiva gliding tendineo. Pertanto, i miglioramenti osservati nei sintomi e del funzionamento erano più evidenti nel gruppo di gliding tendineo rispetto a quello neurale.

Nel 1998 Grafinkel [59] ha condotto uno studio per valutare l'efficacia dello yoga sulla riduzione dei sintomi legati alla sindrome del tunnel carpale. Egli ha incluso 51 partecipanti e li ha divisi in due gruppi: quello sperimentale era sottoposto a 2 mesi, 2 volte a settimana di lezioni di yoga con esercizi specifici di allungamento, rinforzo e rilassamento dell'estremità e quello di controllo indossava soltanto uno splint notturno per tutta la durata del trial. I risultati statistici hanno mostrato dei benefici sulla qualità del sonno, il dolore misurato con VAS e forza di presa nel gruppo che ha svolto l'intervento attivo. I risultati non sono stati, però, statisticamente significativi per nessuna delle variabili prese in esame. Soltanto la qualità del sonno e la positività al Tinel test hanno mostrato maggiori differenze tra i due gruppi.

SINDROME DEL TUNNEL CUBITALE

Tra gli studi inclusi solo Svernlov 2009 [89] ha valutato l'efficacia di vari interventi sui sintomi dati dalla sindrome del tunnel cubitale da moderata a severa. Ha analizzato i risultati ottenuti in varie misure di esito come VAS durante le attività e di notte, la forza del quinto dito e lo stato funzionale tramite COMP. I 70 partecipanti sono stati randomizzati in tre gruppi in cui il gruppo A

era istruito all'utilizzo di un tutore in semiflessione di gomito per 3 mesi, il gruppo B svolgeva degli esercizi di glide del nervo ulnare con carico progressivo nel corso dei tre mesi, il gruppo C che era sottoposto a delle sedute informative riguardo la problematica e la gestione quotidiana del dolore. Al follow-up a 6 mesi tutti e tre i gruppi hanno mostrato un miglioramento nel punteggio VAS "diurno", significativo solo per i gruppi d'intervento B e C ($p < 0.005$) e della VAS "notturna" per tutti e tre i gruppi ($p < 0.05$). La compromissione dell'attività secondo il Canadian Occupational Performance Measure è migliorata significativamente in tutti i gruppi al follow-up di 6 mesi ($p < 0.05$). La soddisfazione è migliorata significativamente nel gruppo B e C ($p < 0.05$). Ai risultati ottenuti va aggiunto che solo 89% dei pazienti hanno portato a termine il trattamento e sono stati valutati al follow-up a sei mesi, poiché 6 sono andati incontro a intervento chirurgico e 8 hanno sviluppato altri sintomi al braccio o il sintomo rimaneva identico nel corso dei mesi.

SINDROME DEL TUNNEL TARSALE

Kavlak 2011 [58] ha reclutato 28 persone con sindrome del tunnel tarsale, e le ha randomizzate in due gruppi di lavoro: il primo gruppo di controllo svolgeva esercizi di stretching, rinforzo muscolare della muscolatura della caviglia e utilizzava un supporto plantare per 6 settimane, il secondo gruppo svolgeva il medesimo programma ma in combinazione con degli esercizi attivi di tensionamento del nervo tibiale secondo la proposta di Meyer. I due gruppi di lavoro hanno mostrato una differenza significativa tra il pre e il post trattamento nel miglioramento del dolore, del ROM e della forza del polpaccio ($p < 0.05$). I confronti inter-gruppo non hanno, però, mostrato nessuna differenza significativa. Un risultato importante emerso dallo studio è il miglioramento della discriminazione tattile nel territorio di innervazione del nervo calcaneale mediale e plantare mediale misurato con 2-PD ($t = 2.58$, $P = 0.02$) a favore del gruppo sperimentale. Inoltre, sono state trovate differenze significative nella comparsa di parestesie e nella positività al Tinel test sempre a favore del gruppo sperimentale ($p = 0.02$).

nTOS – Thoracic Outlet Syndrome

Kim 2016 [40] è l'unico studio incluso che aveva come obiettivo quello di valutare l'efficacia nel breve termine di un trattamento conservativo nella Thoracic Outlet Syndrome. Gli autori hanno previsto l'utilizzo di due trattamenti tipici per questa problematica e li hanno messi a confronto tramite un RCT Crossover. 20 pazienti sono stati equamente randomizzati in due gruppi i quali svolgevano un'iniezione di corticosteroidi tra lo scaleno anteriore e medio o un programma di esercizi di stretching per la muscolatura scalena e laterale del collo. Entrambi i gruppi svolgevano i due trattamenti in tempi differenti con una settimana di riposo tra una metodica e l'altra. Lo studio ha individuato, alla valutazione a due settimane, una diminuzione significativa della VAS dopo il trattamento rispetto al basale in entrambi i gruppi (da 6,90 a 2,85 dopo l'iniezione e da 5,65 a 4,05 dopo l'esercizio di stretching, $p < 0,01$). Questi risultati suggeriscono che il dolore è diminuito in ogni trattamento; tuttavia, il trattamento iniettivo ha portato a maggiori miglioramenti rispetto all'esercizio di stretching ($p < 0,01$). La differenza media in termini di VAS prima e dopo l'iniezione era di 4,05 mentre quella prima e dopo l'esercizio era di 3,07. A testimonianza di ciò la percentuale dei pazienti che hanno ottenuto una riduzione del dolore maggiore del 50% è stata del 90% (18 su 20) nel gruppo sottoposto all'iniezione di corticosteroidi, ma solo del 25% (5 su 20) nel gruppo d'esercizio. Lo studio non riporta però una valutazione completa dell'intero ciclo con i due trattamenti effettuati e non è possibile predire l'andamento dei risultati ottenuti anche nel medio/lungo termine.

3.3.3 Popolazione mista

Alcuni studi inclusi nella presente revisione hanno analizzato l'effetto di diverse tipologie di intervento attivo in una popolazione con dolore neuropatico

periferico senza distinzione di eziopatogenesi della lesione nervosa. Hanno, perciò, incluso nel campione pazienti con radicolopatia lombare o cervicale, sezione del nervo periferico da trauma o da intervento chirurgico, gonartrosi, herpes zoster, polineuropatia diabetica. In particolar modo Kerim 2018 [57] ha incluso nello studio 60 soggetti con dolore neuropatico causato da radicolopatia lombare o gonartrosi in associazione a disturbi dell'equilibrio. I partecipanti sono stati randomizzati in due gruppi da 30 in cui: il gruppo1 eseguiva esercizi di equilibrio "overground" mentre il gruppo2 eseguiva esercizi di equilibrio su pedana instabile elettronica (KAT2000) entrambi per 3 volte a settimana per 4 settimane. Alla fine delle 4 settimane di trattamento i soggetti sono stati valutati per dolore in termini di intensità con scala VAS. I risultati hanno mostrato un miglioramento della VAS a riposo ($p < 0,01$ per entrambi i gruppi), del dolore al movimento ($p < 0,01$ per entrambi i gruppi), VAS del dolore di notte ($p = 0,01$ per il gruppo 1, $p < 0,01$ per il gruppo 2). Tra questi valori soltanto la VAS al movimento ha mostrato anche una differenza significativa tra i due gruppi ($p < 0,01$). Il beneficio dell'intervento è stato dimostrato anche nelle altre scale di valutazione che riguardano l'equilibrio e la qualità della vita. Alla NHP tutti i domini sono migliorati in maniera significativa tra il pre- e il post- trattamento ma soltanto il dominio "energy level" ha identificato una reale differenza tra i due interventi($p=0.01$). Toth 2014 [31] ha analizzato l'efficacia dell'esercizio aerobico nel trattamento del dolore neuropatico da numerose origini eziologiche. Dopo la divisione dei partecipanti nei due gruppi, questi sono stati sottoposti ad un trattamento di 6 mesi composto di sedute educazionali per il gruppo di controllo e sedute in palestra 3/5 volte a settimana per il gruppo sperimentale. Il protocollo d'intervento prevedeva esercizio aerobico globale eseguito su treadmill, cicloergometro o ellittica con un HR che andava dal 40 al 60% con l'obiettivo di incrementarlo all'85% della capacità del paziente. Il gruppo d'intervento ha ridotto la gravità del dolore VAS di $7,9 \pm 2,8$ mm ($15,2\% \pm 5,4\%$) rispetto a $3,9 \pm 5,4$ mm ($7,3\% \pm 10,2\%$) nel gruppo con programma educativo. Si tratta di una differenza non statisticamente significativa tra le coorti ($P=0.08$). Nonostante questo risultato negativo, è stata calcolata una dimensione dell'effetto di 0,31 per l'intervento di esercizio fisico. La percentuale

di punteggi VAS medi esclusi è stata del 6% per tutti i pazienti a causa di una scarsa aderenza al protocollo sotto al 75% dei giorni in cui i pazienti avrebbero dovuto allenarsi. Il numero di pazienti con una riduzione del dolore superiore al 30% rispetto al basale è stato pari a 0, ovvero nessun partecipante ha mostrato un miglioramento così clinicamente rilevante. Inoltre, l'analisi di regressione post-hoc non ha mostrato alcuna relazione significativa tra i giorni di esercizio svolti e la riduzione del dolore alla VAS ($F=0,38$, $R=0,15$, $P=0,55$). Tutte le altre misure di outcome secondari non hanno mostrato miglioramenti significativi al punteggio della NPSI, della PGIC, della VO2 Max e della EQ-5D. Il gruppo italiano di Zivi 2018 [39] ha confrontato due tipologie di intervento attivo per monitorare quale delle due avesse un miglior riscontro in termini di riduzione del sintomo neuropatico, dell'equilibrio e della funzione deambulatoria. 40 soggetti divisi in due coorti hanno svolto un programma di esercizio in regime di ricovero per 4 settimane composto da sedute quotidiane di esercizio aerobico, terapia occupazionale e tre sedute a settimana di esercizi specifici per il rilassamento, postura ed equilibrio. Questi ultimi set di esercizi sono stati svolti in un gruppo a terra in palestra e nell'altro in ambiente acquatico. Tutte le misure di esito sono migliorate significativamente dopo il trattamento in entrambi i gruppi (tutti $P<0,01$), ad eccezione della ONLS nel gruppo "in acqua" ($P = 0,27$) e la Scala del Dolore Neuropatico (NPI) nel gruppo "a terra" ($P = 0,46$). Questo risultato evidenzia la superiorità dell'esercizio in acqua per la riduzione del sintomo doloroso neuropatico. Il Dynamic Gait Index ha mostrato un miglioramento maggiore nel gruppo "in acqua" ($P = 0,04$), dimostrando la superiorità rispetto al trattamento a terra; non è stata osservata alcuna differenza significativa per la Berg Balance Scale ($P = 0,86$). Infine, è stato riscontrato che 21/21 e 18/19 pazienti hanno sperimentato un miglioramento della BBS >3 nel gruppo "in acqua" e "a terra", rispettivamente ($P = 0,29$) e che 20/21 e 14/19 pazienti hanno registrato un miglioramento della DGI >1,8 rispettivamente nel gruppo "In acqua" e "a terra" ($P = 0,06$). Le differenze non significative tra i due gruppi di studio probabilmente sono date dal sample size piuttosto piccolo ma soprattutto il regime in cui è stato sviluppato l'intero protocollo rende difficile una sua riproduzione in un ambiente reale.

4. DISCUSSIONE

L'esercizio terapeutico è diventato negli ultimi anni un elemento sempre più importante e studiato in ambito clinico come nuovo strumento di modulazione del dolore. Ad oggi è raccomandato dalle principali linee guida come trattamento d'elezione per la maggior parte dei disturbi muscoloscheletrici come low back pain, shoulder e neck pain e osteoartrosi con l'obiettivo di indurre un adattamento delle strutture tissutali al carico e ridurre il dolore [60][61][62]. Numerose sono le evidenze che dimostrano come l'intervento attivo migliora lo stato di salute generale e la qualità della vita dei pazienti e rincorre spesso un obiettivo parallelo di miglioramento della funzione [63]. Ad oggi l'esercizio attivo viene proposto spesso anche in tutte quelle condizioni in cui il dolore è predominante nella manifestazione dei sintomi di una patologia. L'obiettivo della nostra revisione è quello di sintetizzare le evidenze disponibili in letteratura riguardo l'efficacia dell'esercizio terapeutico sul dolore neuropatico di origine periferica. Le tipologie di esercizio a cui sottoporre il paziente sono innumerevoli ma poche sono quelle che dispongono di evidenze a supporto del loro utilizzo per questa problematica. I risultati provengono principalmente dagli esercizi di carico del tessuto nervoso periferico, definiti come "Neurodynamics", "glide exercises" o "neural mobilization". L'esercizio rivolto alla stimolazione del tessuto nervoso periferico ha dimostrato effetti neurofisiologici quali aumento del flusso sanguigno intraneurale, del trasporto assonale e dell'attività simpatica, con una maggior crescita dei vasa nervorum e conseguente diminuzione dell'edema perineurale [57]. Altre tipologie di esercizio come quello aerobico sembrerebbe aiutare la modulazione del dolore neuropatico nelle neuropatie dismetaboliche (causate ad esempio dal diabete mellito) [65]. Tutti i trattamenti proposti dai trial analizzati in questa revisione si sono dimostrati essere sicuri in quanto si sono verificati pochi casi di eventi avversi a seguito o durante la somministrazione. In Toth 2014 [31], un totale di 10 partecipanti ha accusato un peggioramento della sintomatologia, ma gli autori riportano di essersi trattati di eventi di intensità lieve.

In accordo con la nostra revisione, Basson et al. [66] e Papacharalaumbos et al.[67] hanno dimostrato che gli studi a riguardo sono pochi e di bassa qualità metodologica per cui le conclusioni che si possono raggiungere sono deboli. I risultati ottenuti dall'analisi dei 25 trial inclusi sono omogenei tra loro, ma rimangono comunque di difficile interpretazione per l'applicazione clinica di quanto emerso.

4.1 Entrapment periferici

Alcune revisioni in letteratura hanno dimostrato come un trattamento conservativo basato su splint, farmaci ed esercizio terapeutico possa essere una valida scelta per la gestione del dolore da CTS [66][67]. Per quanto riguarda l'esercizio terapeutico, la maggior parte degli studi presenti in questa Revisione hanno sottoposto i partecipanti a programmi di glide tendineo e neurale o programmi di esercizi neurodinamici che coinvolgono il nervo mediano nel suo intero decorso. L'utilizzo di questa tipologia di esercizio sembra essere una proposta valida in termini di riduzione del dolore. Tuttavia, i risultati suggeriscono che non c'è un'effettiva superiorità di questo approccio rispetto ad altri trattamenti conservativi standard come l'utilizzo dello splint notturno o dell'assunzione di farmaci specifici. Nella sindrome del tunnel carpale, l'aggiunta degli esercizi di glide neurale e tendineo al trattamento conservativo ha portato alla riduzione di circa il 30% degli interventi chirurgici di decompressione nei soggetti con CTS cronica [68]. l'applicazione della mobilizzazione neurale comporta forze di tensione, trazione e compressione responsabili dei cambiamenti neurofisiologici. Sulla base delle evidenze ottenute, l'applicazione delle tecniche di scorrimento neurale possono ridurre l'edema intraneurale e possono migliorare il dolore e la funzione nei pazienti affetti da CTS da oltre 6 mesi. D'altra parte, l'utilizzo della mobilizzazione neurale dovrebbe tenere in considerazione vari parametri biomeccanici come la posizione delle articolazioni vicine al sito di compressione, il movimento del nervo all'interno del proprio letto e alla continuità del sistema nervoso [69]. Infatti, questa tipologia di esercizio sembra non offrire benefici nei pazienti con CTS acuta o con un'alta

intensità del sintomo. Inserire un programma di neurodinamica in fase precoce può diminuire la circolazione sanguigna al livello del nervo mediano [66] e aumenta la meccanosensibilità neurale. Quindi, se non presi in considerazione, i parametri biomeccanici potrebbero causare un'eccessiva tensione sul nervo mediano e portare ad un peggioramento del sintomo dopo la mobilizzazione. Alcuni autori hanno individuato dei fattori limitanti al successo del trattamento conservativo nella CTS: età sopra i 50 anni, sintomi presenti da più di 10 settimane, parestesie continue, un Phanel test positivo in meno di 30 secondi e un'elevata intensità del dolore. [69][70]. In letteratura non sono stati pubblicati trials che prevedessero un settaggio dell'esercizio basato sulle condizioni cliniche del paziente e sulla quantità di tensione trasmessa al nervo mediano, per cui i protocolli riabilitativi prevedono dei programmi standard, spesso senza alcun razionale per la progressione dell'esercizio. Anche per quanto riguarda il dosaggio tutti gli studi propongono un programma riabilitativo standard ad alto volume giornaliero e bassa intensità. I protocolli prevedono la ripetizione degli esercizi domiciliari più volte al giorno e 2 o 3 sessioni settimanali con il terapeuta per la supervisione degli esercizi. Sotto questi dosaggi non sono stati individuati benefici rilevanti [71]. Dai risultati ottenuti si può affermare che il programma di esercizio va svolto per almeno 4/6 settimane per ottenere una riduzione significativa del dolore, ma non ci sono studi che hanno proposto follow-up a lungo termine lontano dal periodo di trattamento per verificare il mantenimento dei risultati.

Ciò porta ad avere una letteratura ancora acerba dal punto di vista della corretta applicazione dell'esercizio terapeutico. La mancanza di un razionale per la progressione del carico di esercizio e l'adattabilità dell'esercizio alle caratteristiche del paziente portano il clinico a basare il proprio intervento sull'esperienza clinica.

La mobilizzazione attiva del tessuto nervoso è stata applicata anche ad altri entrapment periferici quali sindrome del tunnel cubitale e tarsale. In letteratura sono pochi gli studi e le revisioni riguardanti queste due sindromi poiché l'incidenza nella popolazione generale è relativamente bassa e i pochi studi che

sono stati condotti indagano spesso l'efficacia degli interventi chirurgici. Dalla revisione di Palmer et al.[72] emerge che la sindrome del tunnel cubitale di lieve entità può spesso essere trattata senza intervento chirurgico, mentre i pazienti con sintomi costanti o atrofia muscolare richiedono un trattamento invasivo. I metodi di trattamento conservativo più comunemente descritti sono la modifica dell'attività fisica, l'utilizzo di tutori per ostacolare la flessione massima e ripetitiva, la terapia fisica intesa come esercizio terapeutico. Svernlöv 2009 [89] è l'unico studio della nostra revisione che ha indagato l'efficacia della mobilizzazione neurale. In questo studio, l'89,5% dei pazienti è migliorato al follow-up. Con questo, la maggior parte dei pazienti con tunnel cubitale di grado lieve o moderato beneficia del trattamento conservativo basato sulla neurodinamica del nervo ulnare. Tuttavia, non ci sono state differenze statisticamente significative tra i gruppi, suggerendo che l'educazione del paziente, la modifica dell'attività o l'utilizzo del tutore possono comunque essere dei trattamenti sufficienti. Per la sindrome del tunnel tarsale la situazione è analoga: gli studi a riguardo sono pochi e di bassa qualità metodologica. I sintomi possono essere controllati lavorando sulla meccanosensibilità e diminuendo la pressione sul nervo con l'uso di plantari ed esercizi di apertura dell'interfaccia o con l'utilizzo di iniezioni locali di anestetici [73]. Dagli studi di Bracilovic et al.[74] emerge che il lavoro migliore da proporre al paziente dovrebbe avere l'obiettivo di aumentare il volume del tunnel tarsale; il volume maggiore si raggiunge in posizione neutra di caviglia piuttosto che in inversione od eversione riducendo la pressione sul nervo tibiale. Per un trattamento conservativo ottimale sarebbe utile, dunque, associare diverse tipologie di esercizio con obiettivi differenti: la desensibilizzazione del nervo tramite esercizi di scorrimento e tensionamento neurale e l'apertura dell'interfaccia osteolegamentosa. Il lavoro sull'interfaccia è utile anche nei casi di Thoracic Outlet Syndrome. La riduzione della compressione nervosa è un obiettivo primario della terapia manuale che solitamente si utilizza per il trattamento di questa problematica. Non vengo, però, descritti in letteratura programmi di esercizi specifici per il distretto se non quelli di stretching dei muscoli scaleni proposti da Kim 2016 [40]. Difficile individuare l'effettivo beneficio derivante

dall'esercizio poiché in questi studi l'esercizio è sempre abbinato ad altri approcci conservativi.

Tuttavia, è possibile dedurre che l'utilizzo di un programma riabilitativo multimodale possa essere il più appropriato per queste tipologie di entrapment in cui le evidenze per l'esercizio terapeutico sono poche. Sicuramente l'assunzione di farmaci per il dolore, l'esercizio volto all'apertura dell'interfaccia, lo scorrimento nervoso, l'applicazione di terapia manuale può essere una valida alternativa al trattamento invasivo chirurgico nei pazienti con severità dei sintomi da lieve a moderata.

4.2. Radicolopatie

Nel caso delle radicolopatie, sia cervicali che lombari, il trattamento conservativo deve prevedere una parte di esercizio terapeutico. [61] I programmi di esercizi proposti in letteratura sono numerosi e tutti con discrete evidenze di efficacia. La mobilizzazione neurodinamica, gli esercizi di stabilizzazione e controllo motorio, esercizi di equilibrio mostrano un miglioramento del dolore tra il pre e il post trattamento, oltre ad un miglioramento della funzione.

Gli studi clinici che esplorano le tecniche di mobilizzazione del tessuto neurale che sono inclusi nella revisione hanno comunemente rilevato cambiamenti nelle valutazioni self-reported dei pazienti riguardo a dolore, disabilità o segni di meccanosensibilità sullo stato di dolore neuropatico periferico. In accordo con i test di rievocazione del sintomo neuropatico (SRL, SLUMP, ULTT), in cui l'obiettivo è quello di stressare le strutture nervose con un carico tensile fino alla provocazione del dolore del paziente, [75] lo scorrimento e il tensionamento delle strutture nervose restituiscono la capacità di tollerare i movimenti che allungano il letto del nervo [76]. Schafer et al. [51] propone un sistema di classificazione per identificare i soggetti che potenzialmente potrebbero beneficiare del trattamento neurodinamico in soggetti con dolore

radicolare. Soltanto i soggetti che presentano segni di un'alterata meccanosensibilità, in assenza di compromissioni delle radici nervose, con caratteristiche di dolore neuropatico può beneficiare di questo tipo di intervento. L'esercizio può essere applicato causando una leggera sensazione di tensionamento o lieve rievocazione dei sintomi del paziente [76]. Lo *slider* è un esercizio di scorrimento nervoso che produce un movimento armonico del tessuto neurale tra le articolazioni lungo le quali decorre il nervo, nel quale una forza longitudinale è esercitata in una terminazione nervosa ed in contemporanea viene detensionata l'estremità opposta del nervo. Il *tensioner* è un esercizio che aumenta, invece, la tensione del tessuto nervoso, nel quale viene applicata una forza longitudinale al fine di aumentare la distanza che intercorre tra le due terminazioni nervose [77]. Shacklock [77] afferma che lo slider può essere utile nel ridurre la sintomatologia dolorosa e nell'aumentare l'escursione dei nervi, mentre il tensioner può essere impiegato per migliorare le funzionalità viscoelastiche e fisiologiche delle strutture neurali. In accordo con i risultati individuati dalla nostra revisione, gli esercizi di slider sono più efficaci per la riduzione del dolore nelle condizioni acute di radicolopatia cervicale [37] e lombare [32] contenendo gli effetti avversi di riacutizzazione del dolore. Anche gli esercizi di tensioner si sono rivelati utili nella gestione del dolore e della funzione nella radicolopatia acuta/subacuta, ma non si sono rivelati superiori rispetto agli esercizi slider [32]. Al contrario, l'utilizzo degli esercizi di neurodinamica nella radicolopatia lombare cronica non mostra una maggiore efficacia in termini di riduzione del dolore [38].

Gli esercizi di neurodinamica vengono spesso associati ad altre tipologie di esercizio con l'obiettivo di ottimizzare l'outcome. Come per alcune neuropatie da entrapment periferico, anche nella radicolopatia cervicale e lombare acuta gli esercizi di mobilizzazione permettono di lavorare sull'apertura dell'interfaccia, sulla rigidità articolare e muscolare. L'apertura dell'interfaccia riduce la pressione sulla radice nervosa [36]. Dai risultati ottenuti non si evince una differenza significativa tra il gruppo che esegue mobilizzazioni segmentali specifiche da quelle che eseguono delle manovre aspecifiche. Inoltre, la mancanza di un gruppo di controllo con intervento "sham" o un non-

trattamento non permette di capire se il dolore sia diminuito per l'intervento o per la spontanea risoluzione della patologia acuta nello studio di Langevin [36]. Si potrebbe supporre che il miglioramento della sintomatologia dolorosa sia probabilmente dovuto in parte al processo di guarigione naturale della patologia. È altrettanto probabile, però, che la remissione della patologia sia stata favorita dagli esercizi personalizzati e dal contatto con il terapeuta modificando la percezione del dolore da parte dei pazienti [35]. Un aspetto da discutere è il protocollo stabilito da questi studi di natura multimodale. Non si può affermare con certezza quale modalità di intervento possa aver contribuito in misura maggiore rispetto all'altra, in questo caso terapia manuale o esercizio terapeutico. Si può, invece, affermare che in questa popolazione la combinazione di terapia manuale ed esercizio terapeutico potrebbe essere molto efficace sia in termini di riduzione del dolore che in termini di funzionalità e qualità della vita percepita dal paziente; non è importante eseguire tecniche manuali specifiche sul segmento target dal quale scaturisce la radicolopatia né svolgere esercizi specifici volti all'apertura foraminale per la gestione del dolore. La modalità di erogazione dell'esercizio più adeguata alle condizioni di dolore irradiato agli arti, è la modalità "symptom-guided" come afferma lo studio di Albert 2012 [35]. Di fatto, il sintomo riferito dal paziente è l'unico strumento che permette ai terapisti di condurre un trattamento in maniera accettabile dal paziente senza incorrere nel rischio di indurre flare-up, ossia un aumento della sintomatologia tale da limitarne nuovamente le attività. Gli autori suggeriscono che per capire se il trattamento sta avendo un decorso favorevole deve essere considerato il principio della centralizzazione dei sintomi: spostamento del sintomo da una localizzazione distale a una più prossimale, oppure riduzione dei sintomi in risposta a specifici movimenti ripetuti o posizioni mantenute.[35]

In altri studi sono invece stati proposti esercizi di mobilizzazione e di stabilizzazione della muscolatura profonda. È stata dimostrata una riduzione dell'intensità del dolore (VAS) [78] [79] e della disabilità funzionale (ODI) [80] [81] in soggetti con low back pain cronico che hanno eseguito esercizi di stabilizzazione. Kostadinovic 2020 [55] e Kujiper 2009 [33] propongono esercizi di stabilizzazione e mobilizzazione del rachide toracico. In entrambi gli studi, i

partecipanti nei gruppi sperimentali hanno riportato benefici dal trattamento ricevuto. In Kostadinovic [55] non è stato preso in considerazione un gruppo di controllo, per cui non si può accertare se il miglioramento riscontrato è stato dato dal trattamento ricevuto o dal decorso favorevole della patologia. In Kujiper [33], al contrario, sono state riportate delle differenze significative sul dolore e sulla funzione tra gruppo di esercizio e gruppo di controllo, ma a 6 mesi queste differenze vengono annullate. Alla luce di questi risultati, nei pazienti con dolore cronico è importante affiancare all'esercizio un processo di informazione ed educazione del paziente sulla gestione del dolore e della patologia spiegandone il decorso e favorendo i processi di guarigione tramite esercizi che seguono il razionale "symptom-guided".

4.3 Popolazione mista

Un impairment motorio associato ad una iposensibilità degli arti inferiori potrebbe portare ad una instabilità posturale nei soggetti più anziani [82], e quindi aumentare il rischio di caduta. Frost et al [83] afferma che una radicolopatia può influire sul controllo dell'equilibrio a causa di un ritardo nell'attivazione muscolare in soggetti con low back pain. Un allenamento di rinforzo e d'equilibrio aumenta la velocità e la sicurezza del cammino e diminuisce la paura di cadere in soggetti con neuropatia diabetica periferica [84]. Kerim 2018 [57] e Zivi 2020 [39] propongono esercizi di equilibrio in popolazioni miste. In Kerim [57] vengono riportati miglioramenti significativi in entrambi i gruppi che eseguono esercizi di equilibrio ma che differiscono dalla somministrazione degli esercizi. Alla luce dei risultati di questo studio, potrebbe essere utile integrare all'interno dell'allenamento di equilibrio degli esercizi con feedback esterni. Zivi [39] confronta invece esercizi di equilibrio in un ambiente acquatico con un gruppo che esegue esercizi sulla terraferma. Diversi autori hanno studiato gli effetti della terapia in acqua come possibile trattamento per deficit di equilibrio e del cammino confrontandola con la terapia a secco in popolazioni di soggetti affetti da Parkinsonismi e stroke. I risultati hanno dimostrato risultati migliori per l'outcome equilibrio nel gruppo in acqua per

entrambe le popolazioni [85][86]. In contrasto coi risultati di altri studi con popolazione diversa da quella studiata in questa revisione, non sono riportati risultati significativi in termini di dolore, mentre si raggiunge la significatività sulla funzione e sulla sicurezza del cammino a favore del trattamento in acqua. Ancora una volta, in entrambi gli studi, non abbiamo un gruppo “sham” o di controllo con cui fare il confronto, e non si ha dunque un paragone oggettivo per stabilire a cosa siano effettivamente dovuti i miglioramenti registrati. Inoltre, in entrambi gli studi vengono presi in considerazione soggetti con neuropatia periferica di diversa eziologia; quindi, i risultati potrebbero essere alterati dal fatto che una determinata popolazione potrebbe beneficiare di questo tipo di intervento rispetto ad un'altra. Come per le radicolopatie e le sindromi da entrapment, anche qui risulta fondamentale focalizzarsi sul sintomo percepito dal paziente, ed è importante proporre esercizi personalizzati per ogni paziente. Di certo, integrare all'interno del programma riabilitativo degli esercizi di equilibrio potrebbe essere utile per migliorare il movimento durante le attività quotidiane nelle quali il paziente riferisce difficoltà.

I benefici dell'esercizio fisico sono molteplici. Si verificano, di fatti, miglioramenti dei fattori di rischio del sistema cardiovascolare (ad esempio abbassamento della pressione sanguigna, diminuzione del colesterolo, trigliceridi e livello di glucosio nel sangue) in chi segue un regolare e moderato programma di esercizi [87]. L'esercizio migliora la sintomatologia dolorosa nelle neuropatie periferiche nei roditori [88], ma non ci sono molti trial che esaminano l'impatto dell'esercizio in soggetti con neuropatia periferica cronica. Con i risultati individuati dalla nostra revisione l'esercizio aerobico non ha mostrato benefici, ma ha spesso amplificato la sensazione dolorosa nei pazienti [31]. Tuttavia, questo risultato potrebbe essere distorto dalla grande eterogeneità del campione preso in esame nello studio revisionato.

4.4 LIMITI DELLA REVISIONE

Questa Revisione, seppur condotta secondo i passaggi stabiliti precedentemente in un apposito protocollo, presenta alcuni limiti metodologici. Le fasi di ricerca nelle banche dati, l'inclusione degli studi, l'estrazione dei dati e l'analisi degli studi eletti sono state eseguite dai due autori in maniera simultanea e non in maniera individuale e parallela. Questo potrebbe aver portato a degli errori nella conduzione della ricerca o all'esclusione di alcuni studi pertinenti alla revisione. Nella Revisione sono stati inclusi trials in cui non venivano specificati i protocolli di esercizio o che hanno incluso una popolazione con eziologia mista del dolore. Questi non hanno riportato i risultati secondo un criterio di stratificazione e ciò non permette di capire se e in quale popolazione il programma sperimentale abbia avuto effetti positivi. Inoltre, nella maggior parte dei casi, gli studi presentavano un campione limitato. La presenza di una analisi quantitativa, ove possibile, avrebbe potuto oggettivare meglio i risultati derivati dall'analisi degli studi eletti.

4.5 INDICAZIONI PER LA RICERCA FUTURA

La letteratura riguardante il trattamento del dolore neuropatico è ampia e piuttosto eterogenea. L'efficacia dei risultati non è sempre chiara o supportata da evidenze di buona qualità. Per alcuni disturbi del sistema nervoso periferico esistono pochi studi a riguardo e perciò l'analisi dei dati potrebbe non portare a dei risultati generalizzabili alla realtà clinica. Per alcune tipologie di entrapment periferico, infatti, è stato incluso un solo trial e questo ha portato alla mancanza di un confronto di più dati e di un'analisi su un campione estremamente ridotto. La presente Revisione, dunque, suggerisce la necessità di indagare l'efficacia di un intervento attivo in queste patologie del SNP tramite ulteriori RCT. Inoltre, la qualità della quasi totalità degli studi inclusi è relativamente bassa. Da tenere in considerazione la natura dell'intervento e la modalità di valutazione dell'outcome dolore. L'esercizio terapeutico non permette di ottenere una cecità dei pazienti e degli erogatori nei confronti dell'intervento sperimentale e la raccolta dati avviene sempre tramite scale di valutazione auto-registrate dai

pazienti. La combinazione tra autovalutazione e mancata cecità potrebbe aver portato ad una distorsione dei risultati. In fine, alcuni programmi di esercizio non sono stati standardizzati, ma a volte gli autori hanno lasciato libera scelta sugli esercizi da svolgere al fisioterapista o il programma non è stato affatto specificato. Se si vuole rispondere in maniera più appropriata al quesito iniziale della nostra revisione è necessario, non solo produrre nuovi RCT per le patologie meno comuni, ma anche produrre trials con una più alta qualità metodologica con interventi mirati e standardizzati specifici per tipo di popolazione.

5. CONCLUSIONI

La revisione condotta dagli autori mostra come il dolore neuropatico periferico possa essere trattato tramite un intervento conservativo basato sull'esercizio terapeutico. La tipologia di intervento più appropriata sembra essere la mobilizzazione del tessuto nervoso periferico, con migliori risultati sulla popolazione con CTS. La popolazione affetta da CTS da lieve a moderata ha goduto di un beneficio in seguito allo svolgimento di esercizi di scorrimento neurale o tendineo con un alto volume giornaliero. Non è stata dimostrata la superiorità di una tipologia di esercizio rispetto ad un'altra. I miglioramenti sono significativi ma non mostrano una netta superiorità rispetto ad altri approcci conservativi al dolore neuropatico. L'esercizio più efficace per la riduzione del dolore da CTS sembra essere l'esercizio neurodinamico impostato sulle posizioni dell'ULTT. Tuttavia, solo uno studio di bassa qualità ha offerto dati a riguardo per cui non è stato possibile individuare forti evidenze. Allo stesso modo, la mobilizzazione attiva del sistema periferico è stata proposta per altri entrapment periferici ma a causa della esigua numerosità campionaria e della bassa qualità degli studi anche in questo caso non è possibile ottenere dei risultati affidabili. Per quanto riguarda la popolazione delle radicolopatie vengono proposti diverse tipologie di esercizio fisico. Sia la mobilizzazione

nervosa, che la mobilizzazione cervico-toracica e toraco-lombare, che gli esercizi di rinforzo della muscolatura stabilizzatrice sono riusciti a dare dei risultati statisticamente e clinicamente significativi, ma nessun intervento è risultato superiore ad un altro. La riduzione della sintomatologia dolorosa potrebbe essere in parte dovuta al decorso naturale della patologia, soprattutto laddove l'insorgenza è acuta o subacuta. In queste fasi è stata sottolineata l'importanza di offrire ai partecipanti una buona educazione riguardo le patologie e la loro gestione durante le attività quotidiane. Particolarmente utile è risultato essere il consiglio di rimanere attivi durante il decorso del disturbo. Gli esercizi di equilibrio ed aerobici sono invece stati proposti in quegli studi in cui la popolazione era largamente eterogenea. Per questo motivo non è stato possibile quantificare il reale beneficio di questi esercizi di fronte ad un paziente con neuropatia periferica. La revisione, dunque, propone di migliorare la qualità della letteratura a riguardo.

BIBLIOGRAFIA

1. Scholz J, Finnerup NB, Attal N, Aziz Q, Baron F, Bennet MI, Benoliel R, Cohen M, Cruccu G, Davis KD, Evers F, Giamberardino MA, et al., "Classification Committee of the Neuropathic Pain Special Interest Group (NeuPSIG). The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic neuropathic pain", *Pain*, 2019;160(1):53–9.
2. Article R. "Review Article NEUROPATHIC PAIN: FROM MECHANISMS TO TREATMENT NEUROPATHIC PAIN : FROM MECHANISMS TO." :259–301
3. Meacham K, Sheperd A, Mohapatra DP, Haroutounian S, "Neuropathic Pain: Central vs. Peripheral Mechanisms", *Curr Pain Headache Rep*, 2017;21(6)
4. Hansson P, Baron R, Stubhaug A, "Acute neuropathic pain: Equivalent or different to chronic neuropathic pain? A call for gathering of scientifically based information on acute neuropathic pain", *Pain*, 2019;160(11):2413–4
5. Dworkin RH, Jensen MP, Gammaitoni AR, Olaleye DO, Galer BS, "Symptom Profiles Differ in Patients With Neuropathic Versus Non-neuropathic Pain", *J Pain*, 2007;8(2):118–26
6. Richardson JK, Ashton-Miller JA, "Peripheral neuropathy: an often-overlooked cause of falls in the elderly", *Postgraduate Med*, 1996; 99(6): 161-72
7. N. Bogduk, "Classification of Chronic Pain: Descriptions of Chronic Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms", IASP Press, 1994; 2
8. Bouhassira D., "Neuropathic pain : Definition , assessment and epidemiology", *Rev Neurol (Paris) [Internet]*, 2018;175(1–2):16–25
9. O'Connor AB, "Neuropathic pain: Quality-of-life impact, costs and cost effectiveness of therapy", *Pharmacoeconomics*, 2009; 27: 95-112
10. JMold JW, Vesely Sk, Kayl BA, Schenk JB, Roberts M, "The prevalence, predictors, and consequences of peripheral sensory neuropathy in older patients", *J Am Board Fam Pract*, 2004; 17(5): 309-18
11. Stubblefield MD, Burstein HG, Burton AW, Custodio CM, Deng GE, Ho M, Junck L, Morris GS, Paice JA, Tummala S, Von Roenn JH, "NCCN task force

report: management of neuropathy in cancer”, J Natl Comp Canc Netw, 2009; 7 suppl 5; S1-S6

12. Acevedo JC, Amaya A, de Leon Casasola O, Chinchilla N, De Giorgis M, Florez S, Genis MA, Gomez-Barrios JV, Hernandez JJ, Ibarra E, Moreno C, et al., "Guidelines for the diagnosis and management of neuropathic pain: Consensus of a group of latin american experts", J Pain Palliat Care Pharmacother, 2009;23(3):261–81
13. Cruccu G, Sommer C, Anand P, Attal N, Baron R, Garcia-Larrea R, Haanpaa M, Tensen TS, Serra J, Treede R-D et al., "EFNS guidelines on neuropathic pain assessment: Revised 2009", Eur J Neurol, 2010;17(8):1010–8
14. Liampas A, Rekatsina M, Vadalouca A, Paladini A, Varrassi G, Zis P "Non-Pharmacological Management of Painful Peripheral Neuropathies: A Systematic Review", Adv Ther, 2020;37(10):4096–106
15. Turk DC, Audette J, Levy RM, Mackey SC, Stanos S, "Assessment and treatment of Psychosocial comorbidities in patients with neuropathic pain", Mayo Clin Proc, 2010; 85; 42-50
16. Udina E, Cobiañchi S, Allod I, Navarro X, "Effects of activity-dependent strategies on regeneration and plasticity after peripheral nerve injuries", Ann Anat, 2011;193(4):347–53
17. Granacher U, Muhelbauer T, Gollhofer A, Kressig RW, Zahner L, "An intergenerational approach in the promotion of balance and strength for fall prevention: a mini-review", Gerontology, 2011;57(4):304-15
18. Bruhn S, Kullmann N, Gollhoffer A, "The effects of a sensorimotor training and a strength training on postural stabilisation, maximum isometric contraction and jump performance" Int J Sports Med. 2004;25(1):56-60
19. Balducci S, Leonetti F, Di Mario U, Fallucca F, "Is a long-term aerobic plus resistance training program feasible for and effective on metabolic profiles in type 2 diabetic patients?", Diabetes Care, 2004;27(3):841-42
20. Taube W, Gruber M, Beck S, Faist M, Gollhofer A, Schubert M, "Cortical and spinal adaptations induced by balance training: correlation between stance stability and corticospinal activation", Acta Physiol (Oxf), 2007;189(4):347-58
21. Granacher U, Gollhofer A, Strass D, "Training induced adaptations in characteristics of postural reflexes in elderly men", Gait Posture, 2006;24(4):459-66

22. La Cesa, Tamburin S, Tugnoli V, Sandrini G, Paolucci S, Lacerenza M, Marchettini P, Cruccu G, Truini A, "How to diagnose neuropathic pain? The contribution from clinical examination, pain questionnaires and diagnostic tests", *Neurol Sci*, 2015; 36(12): 2169-75
23. Abdolrazaghi HA, Khansari M, Mirshahi M, Ahmadi Pishkuhi M. "Effectiveness of Tendon and Nerve Gliding Exercises in the Treatment of Patients With Mild Idiopathic Carpal Tunnel Syndrome: A Randomized Controlled Trial". *Hand*. 2021;
24. Akalin E, EIO", PekerO", S, enocakO" TS, „, Gu" lbahar S C akmur R, S Oncel. "Treatment of Carpal Tunnel Syndrome with Nerve and Tendon". *Treat Carpal Tunn Syndr with Nerve Tendon Glid Exerc*. 2002;81(2):108–13.
25. Atya MA, Mansour WT, "Laser versus nerve and tendon gliding exercise in treating carpal tunnel syndrome". *Life Science J* 2011;19(12):1859–67.
26. Bardak AN, Alp M, Erhan B, Paker N, Kaya B, Önal AE. "Evaluation of the clinical efficacy of conservative treatment in the management of carpal tunnel syndrome". *Adv Ther*. 2009;26(1):107–16.
27. Hesami O, Haghighatzadeh M, Lima BS, Emadi N, Salehi S. "The effectiveness of gabapentin and exercises in the treatment of carpal tunnel syndrome: A randomized clinical trial". *J Exerc Rehabil*. 2018;14(6):1067–73.
28. Horng YS, Hsieh SF, Tu YK, Lin MC, Horng YS, Wang J Der. "The comparative effectiveness of tendon and nerve gliding exercises in patients with carpal tunnel syndrome: A randomized trial". *Am J Phys Med Rehabil*. 2011;90(6):435–42.
29. Pinar L, Enhos A, Ada S, Güngör N. "Can we use nerve gliding exercises in women with carpal tunnel syndrome?" *Adv Ther*. 2005;22(5):467–75.
30. Vaidya SM, Nariya D. "Effect of Neural Mobilisation Versus Nerve and Tendon Gliding Exercises in Carpal Tunnel Syndrome: A Randomised Clinical Trial". *J Clin Diagnostic Res*. 2020;14(6):YC01–4.
31. Toth C, Brady S, Garven A, Gagnon F, Wigglesworth K. "A randomized, single-blind, controlled, parallel assignment study of exercise versus education as adjuvant in the treatment of peripheral neuropathic pain". *Pain Res Manag [Internet]*. 2012;17(3):226. I
32. Alshami AM, Alghamdi MA, Abdelsalam MS. "Effect of Neural Mobilization Exercises in Patients With Low Back-Related Leg Pain With Peripheral Nerve Sensitization: A Prospective, Controlled Trial". *J Chiropr Med [Internet]*.

33. Kuijper B, Tans JT, Beelen A, Nollet F, de Visser M. "Cervical collar or physiotherapy versus wait and see policy for recent onset cervical radiculopathy: randomised trial". *BMJ [Internet]*. 2009;339 CC-b3883. I
34. Luijsterburg PAJ, Verhagen AP, Ostelo RWJG, Van Den Hoogen HJMM, Peul WC, Avezaat CJJ, et al. "Physical therapy plus general practitioners' care versus general practitioners' care alone for sciatica: A randomised clinical trial with a 12-month follow-up". *Eur Spine J*. 2008;17(4):509–17.
35. Albert HB, Manniche C. "The efficacy of systematic active conservative treatment for patients with severe sciatica: A single-blind, randomized, clinical, controlled trial". *Spine (Phila Pa 1976)*. 2012;37(7):531–42.
36. Langevin P, Roy J-S, Desmeules F, Lamothe M, Robitaille S. "Cervical radiculopathy: a randomized clinical trial evaluating the short-term effect of two manual therapy and exercise protocols". *Physiother (united kingdom) [Internet]*. 2015;101 CC-eS820-eS821.
37. Nee RJ, Vicenzino B, Jull GA, Cleland JA, Coppieters MW. "Neural tissue management provides immediate clinically relevant benefits without harmful effects for patients with nerve-related neck and arm pain: a randomised trial". *J Physiother [Internet]*. 2012;58(1 CC-Neuromuscular CC-Back and Neck CC-HS-ENT):23-31.
38. Ferreira G, Stieven F, Araujo F, Wiebusch M, Rosa C, Plentz R, et al. "Neurodynamic treatment did not improve pain and disability at two weeks in patients with chronic nerve-related leg pain: a randomised trial". *J Physiother [Internet]*. 2016;62(4):197-202.
39. Zivi I, Maffia S, Ferrari V, Zarucchi A, Molatore K, Maestri R, et al. "Effectiveness of aquatic versus land physiotherapy in the treatment of peripheral neuropathies: a randomized controlled trial". *Clin Rehabil*. 2018;32(5):663–70.
40. Kim YW, Yoon SY, Park Y, Chang WH, Lee SC. "Comparison between steroid injection and stretching exercise on the scalene of patients with upper extremities paresthesia: Randomized Cross-Over Trial". *Yonsei Med J*. 2016;57(2):490-495
41. Childs J, Cleland J, Elliott J, Teyhen D, Wainner R, Whitman J, et al. "Neck pain: clinical practice guidelines linked to the International Classification of Functioning, Disability, and Health from the Orthopedic Section of the

- American Physical Therapy Association". *Journal of Orthopaedic and Sports Physical Therapy*. 2008;38:A1–A34
42. Elvey R. "Treatment of arm pain associated with abnormal brachial plexus tension. *Australian Journal of Physiotherapy*". 1986;32:225–230
 43. Coppieters M, Butler D. "Do 'sliders' slide and 'tensioners' tension? An analysis of neurodynamic techniques and considerations regarding their application". *Manual Therapy* 2008;13: 213–221
 45. Radhakrishnan K, Litchy WJ, O'Fallon WM, Kurland LT. "Epidemiology of cervical radiculopathy. A population-based study from Rochester, Minnesota, 1976 through 1990". *Brain*. 1994;117 (Pt 2):325-33
 46. Nuckley DJ, Konodi MA, Raynak GC, Ching RP, Mirza SK. "Neural space integrity of the lower cervical spine: effect of normal range of motion". *Spine (Phila Pa 1976)*. 2002;27:587-595
 47. Ballesterro-Perez R, Plaza-Manzano G, Urraca-Gesto A, et al. "Effectiveness of Nerve Gliding Exercises on Carpal Tunnel Syndrome: A Systematic Review". *J Manipulative Physiol Ther*. 2017;40:50-59
 48. Werner RA, Andary M. "Carpal tunnel syndrome: pathophysiology and clinical neurophysiology". *Clin Neurophysiol*. 2002;113:1373-1381
 49. Schafer A, Hall T, Muller G, Briffa K. "Outcomes differ between subgroups of patients with low back and leg pain following neural manual therapy: a prospective cohort study". *Eur Spine J*. 2011;20:482–490.
 50. Ellis RF, Hing WA, McNair PJ. "Comparison of longitudinal sciatic nerve movement with different mobilization exercises: an in vivo study utilizing ultrasound imaging". *J Orthop Sports Phys Ther*. 2012;42:667–675.
 51. Schafer A, Hall T, Muller G, Briffa K. "Outcomes differ between subgroups of patients with low back and leg pain following neural manual therapy: a prospective cohort study". *Eur Spine J*. 2011;20:482–490.
 52. Rosomoff HL, Fishbain D, Rosomoff RS. "Chronic cervical pain: radiculopathy or brachialgia: noninterventional treatment". *Spine* 1992;17(10 suppl):S362-6.
 53. Kumar SP. "Efficacy of segmental stabilization exercise for lumbar segmental instability in patients with mechanical low back pain: A randomized placebo controlled crossover study". *N Am J Med Sci*. 2011; 3(10): 456

54. Hamzeh H, Madi M, Alia D, Alghwiri, Hawamdeh Z. "The long-term effect of neurodynamics vs exercise therapy on pain and function in people with carpal tunnel syndrome: A parallel randomized clinical trial"
55. Kostadinović S, Milovanović N, Jovanović J, Tomašević-Todorović S. Efficacy of the lumbar stabilization and thoracic mobilization exercise program on pain intensity and functional disability reduction in chronic low back pain patients with lumbar radiculopathy: A randomized controlled trial. *J Back Musculoskelet Rehabil.* 2020;33(6):897–907
56. Brininger TL, Rogers JC, Holm MB, Baker NA, Li ZM, Goitz RJ. Efficacy of a Fabricated Customized Splint and Tendon and Nerve Gliding Exercises for the Treatment of Carpal Tunnel Syndrome: A Randomized Controlled Trial. *Arch Phys Med Rehabil.* 2007;88(11):1429–35
57. Kerim D, Uzunkulaoğlu A, Ay S. Effectiveness of balance training with kinesthetic ability trainer (KAT 2000) in patients with peripheral neuropathic pain: a randomised controlled study. *Eur Res J.* 2018;5(4):697–706
58. Kavlak Y, Uygur F. Effects of nerve mobilization exercise as an adjunct to the conservative treatment for patients with tarsal tunnel syndrome. *J Manipulative Physiol Ther [Internet].* 2011;34(7):441–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmpt.2011.05.017>
59. Garfinkel MS, Singhal A, Katz WA, Allan DA, Reshetar R, Schumacher HR. Yoga-based intervention for carpal tunnel syndrome: A randomized trial. *J Am Med Assoc.* 1998;280(18):1601–3
60. Wright A, Sluka KA. Nonpharmacological treatments for musculoskeletal pain. *Clin J Pain.* 2001;17(1):33-46. doi:10.1097/00002508-200103000-00006
61. Corp N, Mansell G, Stynes S, et al. Evidence-based treatment recommendations for neck and low back pain across Europe: A systematic review of guidelines. *Eur J Pain (United Kingdom).* 2021;25(2):275-295. doi:10.1002/ejp.1679
62. Larmer PJ, Reay ND, Aubert ER, Kersten P. Systematic review of guidelines for the physical management of osteoarthritis. *Arch Phys Med Rehabil.* 2014;95(2):375-389. doi:10.1016/j.apmr.2013.10.01
63. Therapy ME, Back L, Hayden JA, Tulder MW Van, Malmivaara A V, Koes BW. Review. 2005.
64. Goyal M, Mehta S, Rana N, Singal R, Mittal A, Goyal K, et al. Motor nerve conduction velocity and function in carpal tunnel syndrome following neural mobilization: A randomized clinical trial. *Int J Heal Allied Sci.* 2016;5(2):104
65. Kluding PM et al. O efeito do exercício sobre sintomas neuropáticos,

função nervosa e inervação cutânea em pessoas com neuropatia periférica diabética. *NIH Public Access*. 2012;26(5):424-429. doi:10.1016/j.jdiacomp.2012.05.007.

66. Basson A, Olivier B, Ellis R, Coppieters M, Stewart A, Mudzi W. The effectiveness of neural mobilization for neuromusculoskeletal conditions: A systematic review and meta-Analysis. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2017;47(9):593-615. doi:10.2519/jospt.2017.7117
67. Papacharalambous C, Savva C, Karagiannis C, Giannakou K. The effectiveness of slider and tensioner neural mobilization techniques in the management of upper quadrant pain: A systematic review of randomized controlled trials. *J Bodyw Mov Ther*. 2022;31:102-112. doi:10.1016/j.jbmt.2022.03.00
68. Rozmaryn LM, Dovel S, Rothman ER, Gorman K, Olvey KM, Bartko JJ. Nerve and tendon gliding exercises and the conservative management of carpal tunnel syndrome. *J Hand Ther [Internet]*. 1998;11(3):171–9. [http://dx.doi.org/10.1016/S0894-1130\(98\)80035](http://dx.doi.org/10.1016/S0894-1130(98)80035)
69. Ballester-Pérez R, Plaza-Manzano G, Urraca-Gesto A, et al. Effectiveness of Nerve Gliding Exercises on Carpal Tunnel Syndrome: A Systematic Review. *J Manipulative Physiol Ther*. 2017;40(1):50-59. doi:10.1016/j.jmpt.2016.10.004
70. Kaplan SJ, Glickel SZ, Eaton RG. Predictive factors in the non-surgical treatment of carpal tunnel syndrome. *J Hand Surg Am*. 1990;15(1):106–8
71. De-La-Llave-Rincon AI, Ortega-Santiago R, Ambite-Quesada S, Gil-Crujera A, Puenteadura EJ, Valenza MC, et al. Response of pain intensity to soft tissue mobilization and neurodynamic technique: A series of 18 patients with chronic carpal tunnel syndrome. *J Manipulative Physiol Ther [Internet]*. 2012;35(6):420–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmpt.2012.06.002>
72. Palmer BA, Hughes TB. Cubital Tunnel Syndrome. *J Hand Surg Am* 2010;35(1):153–63. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhsa.2009.11.004>
73. Assmus H, Antoniadis G, Bischoff C, Hoffmann R, Martini AK, Preiler P, et al. Cubital tunnel syndrome a review and management guidelines. *Zentralbl Neurochir*. 2011;72(2):90–8
74. Bracilovic A, Nihal A, Houston VL, Beattie AC, Rosenberg ZS, Trepman E. Effect of foot and ankle position on tarsal tunnel compartment volume. *Foot Ankle Int*. 2006;27(6):431–7
75. Koulidis K, Veremis Y, Anderson C, Heneghan NR. Diagnostic accuracy of upper limb neurodynamic tests for the assessment of peripheral neuropathic pain: A systematic review. *Musculoskelet Sci Pract*. 2019;40(January):21-33. doi:10.1016/j.msksp.2019.01.001

76. Nee RJ, Butler D. Management of peripheral neuropathic pain: Integrating neurobiology, neurodynamics, and clinical evidence. *Phys Ther Sport*. 2006;7(1):36-49. doi:10.1016/j.ptsp.2005.10.002
77. Shacklock MO. *Clinical Neurodynamics: A New System Of Musculoskeletal Treatment*. Edinburgh: Elsevier Health Sciences; 2005
78. Cho I, Jeon C, Lee S, Lee D, Hwangbo G. Effects of lumbar stabilization exercise on functional disability and lumbar lordosis angle in patients with chronic low back pain. *J Phys Ther Sci*. 2015; 27(6): 1983-
79. Chang W-D, Lin H-Y, Lai P-T. Core strength training for patients with chronic low back pain. *J Phys Ther Sci*. 2015; 27(3): 619-22
80. França FR, Burke TN, Hanada ES, Marques AP. Segmental stabilization and muscular strengthening in chronic low back pain: A comparative study. *Clinics*. 2010; 65(10): 1013-7
81. Gatti R, Faccendini S, Tettamanti A, Barbero M, Balestri A, Calori G. Efficacy of trunk balance exercises for individuals with chronic low back pain: A randomized clinical trial. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2011; 41(8): 542-52
82. Van de Bosh C, Gilsing MG, Lee SG, Richardson JK, Ashton Miller JA. Peripheral neuropathy effect on ankle inversion and eversion thresholds. *Arch Phys Med Rehabil* 1995;76:850-6
83. Frost, Lydia R., Brown, Stephen H.M. Muscle activation timing and balance response in chronic lower back pain patients with associated radiculopathy. *Clinical Biomechanics* 2016;32:124-30
84. Allet L, Armand S, de Bie RA, Golay A, Monnin D, Aminian K, de Bruin ED. The gait and balance of patients with diabetes can be improved: a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2010;53:458-66.]
85. Volpe D, Giantin MG, Maestri R, et al. Comparing the effects of hydrotherapy and land-based therapy on balance in patients with Parkinson's disease: a randomized controlled pilot study. *Clin Rehabil* 2014; 28(12): 1210–1217;
86. Palamara G, Gotti F, Maestri R, et al. Land plus aquatic therapy versus land-based rehabilitation alone for the treatment of balance dysfunction in Parkinson disease: a randomized controlled study with 6-month follow-up. *Arch Phys Med Rehabil* 2017; 98(6): 1077–1085

87. Pate RR, Pratt M, Blair SN, et al. Physical activity and public health. A recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. *JAMA*. 1995;273:402–407
88. Chen YW, Li YT, Chen YC, et al. Exercise training attenuates neuropathic pain and cytokine expression after chronic constriction injury of rat sciatic nerve. *Anesth Analg*. 2012; 114:1330–1337
89. Svernlöv B, Larsson M, Rehn K, Adolfsson L. Conservative treatment of the cubital tunnel syndrome. *J Hand Surg Eur Vol*. 2009;34(2):201-7

APPENDICE 1- Protocollo di Revisione

TITOLO

ESERCIZIO TERAPEUTICO NELLA GESTIONE DEL DOLORE NEUROPATICO PERIFERICO: PROTOCOLLO DI UNA REVISIONE SISTEMATICA

INTRODUZIONE

RATIONALE

Il dolore neuropatico è il risultato di una lesione o di una patologia a carico del sistema somatosensoriale centrale o periferico [1-3]. Si tratta di una condizione che può protrarsi per lungo tempo peggiorando gradualmente, portando così ad una grave disabilità [4]. Infatti, il dolore neuropatico influisce sulla qualità della vita, riducendo la funzionalità fisica e modificando le normali attività quotidiane, creando severe difficoltà anche nella vita professionale. Possono, inoltre, insorgere problematiche che riguardano l'aspetto psicologico, quali ansia, stress e depressione e fenomeni legati al comportamento come catastrofizzazione e chinesiofobia [5-6]. Il dolore neuropatico ha anche un forte impatto sull'economia a causa dei giorni di lavoro persi, della disabilità e delle spese sanitarie [6].

Il *dolore neuropatico periferico* rappresenta un gruppo di patologie che colpisce il sistema sensorimotorio e/o il sistema autonomo dei nervi periferici. All'età di 55 anni, circa il 5-8% della popolazione soffre di neuropatie periferiche sintomatiche, oltre i 65 anni quasi un terzo si stima avere problematiche sensorimotorie attribuibili a neuropatie periferiche [15]. Le cause patofisiologiche sono generalmente legate a (1) problematiche meccaniche (compressione, elongazione, torsione) quali radicolopatie da discopatia, degenerazione vertebrale o spondilolistesi di grado avanzato, entrapment del nervo periferico (es. sindrome del tunnel carpale, sindrome del tunnel cubitale, sindrome del tunnel tarsale, sindrome del piriforme), plessopatie, mononeuropatie, (2) patologie degenerative del nervo quali polineuropatie (es. sindrome di Guillain-Barré), (3) disfunzioni metaboliche (es. diabete mellito), (4) processi infettivi/infiammatori (es. polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica), (5) traumi diretti, (6) CPRS.

Non ci sono dei veri e propri criteri diagnostici validati ma alcuni autori hanno individuato degli elementi per riconoscere il pz con NeP [16]. Questi sono:

- dolore con presentazione neuroanatomica plausibile;
- sensibilità diminuita nell'area dolorosa;
- trauma o patologia correlabile al dolore neuropatico;
- lesione del nervo dimostrata con ENG, neuroimaging o biopsia.

In letteratura è stata data importanza anche ai descrittori con cui il paziente definisce il proprio dolore; termini come “bruciore”, “scossa”, “dolore sordo”, “pungente” sono tra i termini più usati ma non strettamente correlabili al dolore di origine nervosa [16-17]. La presentazione sintomatologica non è univoca ma le caratteristiche più indicative di un dolore di origine nervosa sono: dolore profondo descritto come urente, lancinante e pungente ed evocato da stimoli sensoriali semplici come il calore o il tatto, parestesie (sensazione di bruciore, formicolii, scariche elettriche) localizzate in un’area anatomica definita, riduzione o perdita dei riflessi, ipoestesia/anestesia, debolezza muscolare, ipotrofia/atrofia, riduzione dell’equilibrio, cammino insicuro, aumentato rischio di caduta [11-12]. Fenomeni come iperalgesia e allodinia possono essere presenti ma non sono caratteristici del dolore neuropatico periferico (NeP) poiché si presentano anche in condizioni di dolore nocicettivo infiammatorio o ancora l’ipoalgesia e l’ipoestesia compaiono anche nel dolore non-neuropatico [13].

Il dolore spontaneo si sviluppa in seguito ad una maggiore meccano-sensibilità, ad una iper-attivazione delle fibre nocicettive periferiche e alla genesi di scariche ectopiche nel sito di lesione [9]. La fisiologica genesi del messaggio nervoso si verifica nelle terminazioni nervose della pelle o nei tessuti nervosi in presenza di un adeguato stimolo, e dipende dalle repentine variazioni delle differenze di potenziali elettrici nelle terminazioni delle membrane ioniche. Le variazioni pari a 500 V al secondo sono possibili grazie alla presenza dei canali ionici. Questi canali ionici hanno tre importanti proprietà: (1) riconoscono e selezionano differenti specie di ioni; (2) in base a determinati segnali (che possono essere di natura elettrica, meccanica o chimica) si aprono e chiudono grazie a neurotrasmettitori eccitatori o inibitori che si legano alla membrana; (3) permettono il passaggio degli ioni che determina il potenziale d’azione. Nel dolore neuropatico, gli impulsi possono essere originati anche da siti ectopici. Le scariche ectopiche, originate in un sistema neuropatico periferico, hanno un importante ruolo nella prima fase dello sviluppo del dolore neuropatico: (1) danno un eccesso di impulsi elettrici spontanei evocati al sistema nervoso centrale, causando quindi un segnale primitivo di dolore neuropatico; (2) l’attività ectopica sviluppa e mantiene un processo di sensibilizzazione centrale [10]. I fenomeni di sensibilizzazione periferica sono, infatti, accompagnati da una iper-eccitabilità dei neuroni nocicettivi centrali. Questo porta ad una disregolazione del fenomeno facilitazione/inibizione delle vie discendenti e una modifica della plasticità corticale, contribuendo questi alla persistenza del dolore [9-10]. I meccanismi di genesi del dolore, dunque, sono multifattoriali e complessi per cui diventa difficile individuare una strategia di management adeguata per i pazienti e data la complessità della condizione, le evidenze per un trattamento efficace ed univoco sono scarse. La letteratura raccomanda un approccio multimodale di tipo farmacologico, fisioterapico e psicologico.

Seppur l’utilizzo dell’elettroterapia e della laser terapia abbiano portato nel breve termine ad un aumento dei meccanismi centrali di modulazione del dolore, i benefici spesso sono parziali e di breve durata nel tempo [18]. Dunque, le tecniche di stimolazione elettrica del nervo

periferico (TENS, PNS) e laser terapia a varie frequenze non sono particolarmente utili se utilizzate da sole [19]. La terapia cognitiva comportamentale sta suscitando grande interesse nel dolore neuropatico, soprattutto nei pazienti anziani o che presentano condizioni di ansia, stress, ipervigilanza e depressione. Le tecniche di rilassamento, la pianificazione accurata dei cicli di attività-riposo, la ricostruzione cognitiva, la meditazione e le tecniche di distrazione possono essere utilizzate in questo tipo di pazienti anche se non ci sono ancora abbastanza prove per i suoi effetti sul dolore neuropatico [19]. Tra le diverse proposte terapeutiche, la gestione farmacologica del NeP è la più descritta e studiata in letteratura. Sono presenti numerose linee guida che descrivono in maniera chiara l'algoritmo da utilizzare per questo tipo di approccio. Nella realtà clinica, però, i risultati che si ottengono con un trattamento unimodale farmacologico non sempre corrispondono ad una soddisfacente modulazione del dolore [20]. Seppur ampiamente utilizzato, questo presenta delle criticità come la gestione del dosaggio, degli effetti avversi e della soddisfazione del paziente. Ciò ha portato ad un interesse sempre maggiore per metodiche di trattamento alternative che potessero essere scevre da effetti avversi, adattabili sul paziente e riproducibili per una gestione autonoma del dolore: l'esercizio terapeutico. A tal proposito sono stati condotti studi che dimostrano un effetto neurotrofico sul nervo periferico danneggiato in seguito a protocolli di esercizio. L'attività fisica comporta un aumento (up-regulation) delle sostanze neurotrofiche (BDNF, NGF, NTF-3) e un cambiamento nello sprouting neurale delle fibre nocicettive periferiche. Inoltre, è stato dimostrato l'effetto ipoalgescico dell'esercizio regolare grazie ad una maggiore attivazione del sistema oppioide endogeno e dell'attività serotoninergica del nervo [21-22].

Precedenti studi hanno dimostrato che l'esercizio fisico può diminuire i deficit motori causati da una patologia neuropatica [23]. Oltre all'incremento della forza muscolare, sembrerebbe migliorare la coordinazione intra ed intermuscolare, così come il controllo motorio, e di conseguenza la stabilità e la sicurezza durante il cammino [23-24]. L'allenamento della resistenza migliora invece i parametri cardiovascolari, e secondariamente alcuni parametri metabolici come il controllo glicemico, la sensibilità insulinica e l'ipertensione [25]. Alcuni studi effettuati su soggetti sani, inoltre, hanno dimostrato come un training sensorimotorio possa portare ad una riorganizzazione soprasspinale, migliorando così la propriocezione [26] e l'equilibrio, riducendo di conseguenza il rischio di cadute [27].

L'esercizio fisico, quindi, potrebbe risultare un valido strumento per la modulazione del NeP in sostituzione o in combinazione con altri tipi di trattamento. I protocolli utilizzati per verificarne l'effettivo riscontro clinico sono numerosi e di diversa tipologia: attività aerobica, esercizi di endurance, mobilizzazione attiva rivolta al SNP ne sono alcuni esempi. La letteratura riguardante l'argomento è piuttosto eterogenea, e di conseguenza risulta difficile proporre uno specifico trattamento ad una sotto-popolazione di neuropatia periferica in base all'eziologia del dolore neuropatico.

OBIETTIVO

Il dolore neuropatico è una problematica di difficile gestione. Vi è, infatti, una limitata evidenza scientifica a supporto della gestione non conservativa. Il quesito clinico a cui deve rispondere questa revisione sistematica della letteratura è il seguente: “l’esercizio terapeutico è un approccio valido nella gestione del dolore neuropatico periferico da cause muscoloscheletriche? Se sì, quale tipologia di esercizio è più indicata in tale gestione?”. L’obiettivo di questa revisione sistematica sarà dunque quello di indagare i vari tipi di approcci riabilitativi, intesi come esercizio fisico, proposti in letteratura per la gestione del dolore neuropatico periferico con le relative posologie di esecuzione quali durata, intensità e frequenza dell’intervento. Sarà importante capire quale modalità tra quelle proposte in letteratura porta ad un miglioramento clinicamente rilevante sul dolore neuropatico ed individuare quale tipologia di esercizio mostra maggiori evidenze.

METODI

ELIGIBILITY CRITERIA

La seguente revisione sistematica si propone di indagare i vari tipi di approcci riabilitativi proposti in letteratura per la gestione del dolore neuropatico periferico. Saranno selezionati studi randomizzati controllati (RCT) e clinical trials pubblicati in lingua inglese pubblicati fino all’anno 2022. I partecipanti ai vari studi dovranno avere un’età maggiore o uguale a 18 anni. Sarà incluso qualunque tipo di esercizio fisico.

Per essere inclusi nella revisione, gli studi devono aver (1) esaminato gli effetti dell’intervento riabilitativo, inteso come esercizio fisico, in pazienti con dolore neuropatico periferico da lesione nervosa, trauma/chirurgia, da compressione, radicolopatia o Complex Regional Pain Syndrome (CRPS) identificato tramite una *anamnesi* ed un *esame clinico* che evidenzino segni e sintomi del sistema sensorimotorio positivi (gain of function, consistenti in iperalgesia e/o allodinia) o negativi (loss of function). Possono inoltre essere utilizzati altri *strumenti* quali:

- *questionari del dolore soggettivi* specifici come LANSS (Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs), NPQ (Neuropathic Pain Questionnaire), DN4 (Douleur Neuropathic en 4 questions), PainDETECT, ID-Pain, StEP (Standardized Evaluation of Pain) al fine di quantificare e monitorare i sintomi;
 - *test di valutazione della meccanosensibilità* (SLUMP, ULNTs, SRL);
 - *esami diagnostici validati* come tecniche neurofisiologiche standard (studi di conduzione nervosa, potenziali somatosensoriali evocati, trigeminal reflexes), Quantitative Sensory Testing (QST), Laser-Evoked Potenziali (LEPs), microneurografia e skin biopsy [28].
- (2) confrontato l’intervento riabilitativo con un trattamento sham o con altre tipologie di intervento riabilitativo (verranno accettati protocolli basati sull’attività aerobica, rinforzo muscolare, stretching e rilassamento, neurodinamica, motor imagery), (3) effettuato una valutazione post-trattamento senza una specifica temporale sul follow-up, (4) specificato il tipo di intervento del gruppo di controllo (placebo, approccio farmacologico, terapie fisiche, interventi educativi).

Non verranno inclusi nella revisione (1) studi animali, (2) opinioni di esperti senza alcuna valutazione critica, (3) studi osservazionali retrospettivi, studi prospettici di coorte, revisioni narrative, meta-analisi, case report, case series, libri e capitoli di libri, linee guida e raccomandazioni, pareri di esperti, (4) studi con popolazione affetta da NeP causato da tumore, intossicazione alcolica, HIV, polineuropatia diabetica, neuralgia post-erpetica, (5) studi con popolazione affetta da dolore neuropatico da cause centrali. La mancata valutazione dell'outcome dolore costituisce un criterio di esclusione dalla revisione.

Saranno esaminati i full-text degli articoli che soddisferanno i criteri di inclusione ed esclusione, e quindi criticamente esaminati.

INFORMATION SOURCES

Gli studi verranno individuati tramite ricerca bibliografica sulle banche dati elettroniche ed esaminando la bibliografia di articoli. La ricerca bibliografica verrà effettuata su MEDLINE con interfaccia PubMed (1946 - presente), Web of Science (1997 – presente) e The Chocrane library (1993 - presente), PEDro (1999- presente). Ulteriori ricerche saranno effettuate nella bibliografia di studi eleggibili o di altre revisioni sistematiche pertinenti.

SEARCH STRATEGY

La ricerca verrà effettuata tramite la costituzione di una stringa di ricerca inserendo nel motore di ricerca termini MeSH e keywords presenti nel titolo o nell'abstract degli studi. Su PubMed verranno inserite parole di ricerca che riguardano la popolazione, l'intervento ed il confronto.

POPOLAZIONE: Soggetti adulti con dolore neuropatico da lesione nervosa, compressione, radicolopatia riferita agli arti, CRPS.

1.	peripheral nervous system disease[MeSH Terms]
2.	nerve compression syndromes[MeSH Terms]
3.	radiculopathy[Text Word]
4.	complex regional pain syndrome[Text Word]
5.	Peripheral nerve injuries[Text Word]
6.	mononeuropathy[MeSH Terms]
7.	Carpal tunnel syndrome[Text Word]

8.	Piriformis muscle syndrome[Text Word]
9.	Tarsal tunnel syndrome[Text Word]
10.	Thoracic outlet syndrome[Text Word]
11.	Ulnar nerve compression syndromes[Text Word]
12.	cubital tunnel syndrome[Text Word]
13.	Femoral neuropathy[Text Word]
14.	Median neuropathy[Text Word]
15.	Peroneal neuropathies[Text Word]
16.	Radial neuropathy[Text Word]
17.	Sciatic neuropathy[Text Word]
18.	Sciatica[Text Word]
19.	Tibial neuropathy[Text Word]
20.	Ulnar neuropathies[Text Word]
21.	Peroneal neuropathy[Text Word]
22.	Cervical radiculopathy[Text Word]
23.	Entrapment[Text Word]
24.	Compression neuropathy[Text Word]
25.	Nerve injury[Text Word]
26.	Lumbar radiculopathy[Text Word]
27.	OR 1/26

INTERVENTO: tutto ciò che rientra nella definizione di “esercizio terapeutico”.

25.	Exercise[MeSH Terms]
26.	Running[MeSH Terms]
27.	Walking[MeSH Terms]

28.	Physical conditioning[MeSH Terms]
29.	Circuit-based exercise[Text Word]
30.	Endurance training[Text Word]
31.	High-Intensity interval training[Text Word]
32.	Plyometric exercise[Text word]
33.	Resistance training [Text Word]
34.	Swimming[Text Word]
35.	Muscle Stretching exercise[Text Word]
36.	Nerve gliding[Text Word]
37.	Glide[Text Word]
38.	Aerobic exercise[Text word]
39.	Mirror movement therapy[Text Word]
40.	Aquatic Therapy[Text Word]
41.	Blood flow restriction therapy[Text Word]
42.	Motion therapy, continuous passive[Text Word]
43.	Home based exercise[Text Word]
44.	Home exercise[Text Word]
45.	Neural mobilization[Text Word]
46.	Stretching[Text Word]
47.	Rehabilitation[MeSH Terms]
48.	Physical activity[MeSH Terms]
49.	OR 25/48

CONFRONTO: metodiche di trattamento del NeP, differenti dall'esercizio terapeutico.

41.	Physical therapy modalities[MeSH Terms]
42.	Drainage[Text Word]
43.	Dry needling[Text Word]
44.	Electric stimulation therapy[Text Word]
45.	Breathing exercise[Text Word]
46.	Pulsed radiofrequency treatment[Text Word]
47.	Electroacupuncture[Text Word]
48.	Transcutaneous Electric Nerve Stimulation[Text Word]
49.	Spinal cord stimulation[Text Word]
50.	Musculoskeletal manipulation[MeSH Terms]
51.	Manipulation[Text Word]
52.	Continuous Passive[Text Word]
53.	Soft tissue therapy[Text Word]
54.	Myofunctional therapy[Text Word]
55.	Low level laser therapy[Text Word]
56.	Behavior Therapy[MeSH Terms]
57.	Cognitive behavioral therapy[Text Word]
58.	Relaxation therapy[Text Word]
59.	Meditation[Text Word]
60.	Education[Text Word]
61.	Drug therapy[MeSH Terms]
62.	Splint[Text Word]
63.	Pharmacological[Text Word]

64.	Psychological treatment[Text Word]
65.	Ultrasound[Text Word]
66.	Massage[Text Word]
67.	OR 41/66
68.	#27 AND #49 AND #67

Verranno applicati filtri di ricerca per tipologia di studio (RCTs e Clinical Trials).

La ricerca verrà svolta in maniera analoga per le altre banche dati senza l'utilizzo dei termini MeSH ma solo delle keywords.

STUDY RECORDS

Tutti i trials individuati tramite la strategia di ricerca verranno inseriti nel gestionale per le revisioni sistematiche "Rayyan". I due revisori eseguiranno un primo screening degli articoli eliminando i duplicati. Un secondo screening verrà effettuato tramite la lettura del titolo e dell'abstract, in caso di dubbio verrà analizzato il full-text dell'articolo. Verranno rimossi tutti gli articoli che non soddisferanno i criteri di inclusione stabiliti.

Gli studi saranno valutati dai revisori in base al proprio disegno (RCT, numero di partecipanti randomizzati/analizzati), alle caratteristiche dei partecipanti (tipo di patologia, durata della patologia, età), intervento riabilitativo (tipologia di intervento per il gruppo sperimentale e per il gruppo di controllo, durata dell'intervento, intensità dell'intervento, durata del follow-up) e agli outcomes (media alla baseline dei gruppi, media alla fine del trattamento, media al follow-up, risultati riportati).

DATA COLLECTION PROCESS

Dopo aver selezionato e analizzato gli studi verranno estratti dai revisori i dati utili all'analisi. Verranno ricercate informazioni sulla popolazione (età media, stadio della patologia e severità), la presenza/assenza dei criteri di eleggibilità, tipologia e dose dell'intervento e del controllo, gli outcome primari e secondari, la durata del follow-up, eventuali eventi avversi al trattamento e drop-out dei pazienti. I dati estratti verranno inseriti all'interno di una tabella di contingenza creata con il programma excell. I dati raccolti saranno funzionali non solo alla valutazione dell'efficacia del trattamento "sperimentale" ma per capirne il dosaggio ed eventuali differenziazioni nei sottogruppi eziologici.

OUTCOMES AND PRIORITIZATION

L'outcome primario da indagare sarà la riduzione del dolore percepito oggettivato tramite scale di misura che valutano l'intensità del dolore (NRS e/o VAS) e la qualità del dolore tramite gli item delle scale validate per il NeP (LANSS, NPQ, DN4, Pain Detect, McGill Questionnaire Pain Scale).

Secondariamente, verrà indagata la qualità della vita (SF-36, Health Related Quality of Life, Roland Morris Disability Questionnaire, EQ-5D e similari), stabilità del cammino (es. 10M Walking test e similari), funzionalità arto superiore (es. DASH e similari), riduzione dell'assunzione di farmaci mediante una raccolta oggettiva dell'informazione e soddisfazione del paziente (Patient Global Impression of Change – PGIC).

RISK OF BIAS IN INDIVIDUAL STUDIES

La valutazione dei bias presenti negli studi inclusi prenderà in considerazione la qualità metodologica dei trials e la pertinenza della valutazione dell'outcome "dolore". Caratteristiche come la corretta sequenza di randomizzazione, l'occultamento della sequenza di allocazione, il blinding dei pazienti, sanitari e valutatori, la presenza di un'analisi intention-to-treat o per protocol verranno analizzate dai revisori (gli autori) che valuterà la presenza degli item dello strumento di valutazione ROB2 della "The Handbook Cochrane for Systematic Reviews of Interventions" del 2015 per gli RCT. I dati acquisiti verranno, poi, riassunti in una tabella sinottica dove verranno riportati tutti i bias individuati di ogni studio incluso e relativo punteggio. I dati ottenuti saranno controllati dal secondo revisore (i Relatori) per confermare la corretta valutazione del rischio bias.

DATA SYNTHESIS

I dati estratti con la tabella di contingenza saranno analizzati e confrontati tramite un'analisi di tipo qualitativo, indipendentemente dall'eterogeneità dei dati. I revisori si occuperanno di valutare l'efficacia del trattamento attivo in varie modalità e quale tipologia di esercizio ha mostrato una maggiore efficacia nella gestione del dolore neuropatico analizzando le differenze di efficacia per tipologia di intervento. Potrà essere effettuata un'ulteriore analisi dell'efficacia dell'intervento in base alla causa eziologica del dolore neuropatico.

REFERENCES

1. "Diagnosis and classification of neuropathic pain", IASP Press, 2010; 18(7)
2. T. S. Jensen, et al., "A new definition of neuropathic pain", Pain, 2011; 152(10): 2204-05

3. Scholz J, et al., "Classification Committee of the Neuropathic Pain Special Interest Group (NeuPSIG). The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic neuropathic pain", *Pain*. 2019; 160(1): 53-9
4. N. Bogduk, et al., "Classification of Chronic Pain: Descriptions of Chronic Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms", IASP Press, 1994; 2
5. Bouhassira D., "Neuropathic pain: Definition, assessment and epidemiology", *Rev Neurol (Paris)*, 2018; 175(1-2): 16-25
6. O'Connor AB, "Neuropathic pain: Quality-of-life impact, costs and cost effectiveness of therapy", *Pharmacoeconomics*, 2009; 27: 95-112
7. L. Colloca, et al., "Neuropathic pain", *Nature Reviews Disease Primers*, 2017; 3(1), article 17002
8. Hecke O Van, et al., "Neuropathic pain in the general population : A systematic review of epidemiological studies", *Pain*, 2014; 155(4): 654-62
9. Meacham K, et al., "Neuropathic Pain: Central vs. Peripheral Mechanisms", *Curr Pain Headache Rep*, 2017; 21(6)
10. C. Aurilio, et al., "Ionic channels and Neuropathic Pain: physiopathology and applications", *J Cell Physiol*, 2008; 215: 8-14
11. J.K. Richardson, et al., "Peripheral neuropathy: an often-overlooked cause of falls in the elderly", *Postgraduate Med*, 1996; 99(6): 161-72
12. Dworkin RH, et al., "Symptom Profiles Differ in Patients With Neuropathic Versus Non-neuropathic Pain", *J Pain*, 2007; 8(2): 118-26
13. Bernetti A, Agostini F, de Sire A, Mangone M, Tognolo L, Di Cesare A, et al. Neuropathic pain and rehabilitation: A systematic review of international guidelines. *Diagnostics*. 2021;11(1):1-10
14. R. Freynhagen, et al., "Current understanding of the mixed pain concept: a brief narrative review", *Current Medical Research and Opinion*, 2019; 35(6): 1011-18
15. J.W. Mold, et al. "The prevalence, predictors, and consequences of peripheral sensory neuropathy in older patients", *J Am Board Fam Pract*, 2004; 17(5): 309-18
16. Rasmussen PV, et al., "Symptoms and signs in patients with suspected neuropathic pain", *Pain*, 2004; 110(1-2): 461-9
17. Haanpää M, et al., "NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment", *Pain*, 2011; 152(1): 14-27
18. Cruccu G, et al., "EFNS guidelines on neurostimulation therapy for neuropathic pain", *Eur J Neurol*, 2007; 14(9): 952-70
19. Akyuz G, et al., "Physical therapy modalities and rehabilitation techniques in the management of neuropathic pain", *Am J Phys Med Rehabil*, 2014; 93(3): 253-9
20. Liampas A, et al., "Non-Pharmacological Management of Painful Peripheral Neuropathies: A Systematic Review", *Adv Ther*, 2020; 37(10): 4096-106
21. Udina E, et al., "Effects of activity-dependent strategies on regeneration and plasticity after peripheral nerve injuries", *Ann Anat*, 2011; 193(4): 347-53
22. Cobianchi S, et al., "Differential effects of activity dependent treatments on axonal regeneration and neuropathic pain after peripheral nerve injury", *Exp Neurol*, 2013; 240(1): 157-67

23. Granacher U, et al. *“An intergenerational approach in the promotion of balance and strength for fall prevention: a mini-review”*, Gerontology, 2011; 57(4): 304-15
24. Bruhn S, et al. *“The effects of a sensorimotor training and a strength training on postural stabilisation, maximum isometric contraction and jump performance”* Int J Sports Med. 2004; 25(1): 56-60
25. Balducci S, et al. *“Is a long-term aerobic plus resistance training program feasible for and effective on metabolic profiles in type 2 diabetic patients?”*, Diabetes Care, 2004; 27(3): 841-42
26. Taube W, et al. *“Cortical and spinal adaptations induced by balance training: correlation between stance stability and corticospinal activation”*, Acta Physiol (Oxf), 2007; 189(4): 347-58
27. Granacher U, et al. *“Training induced adaptations in characteristics of postural reflexes in elderly men”*, Gait Posture, 2006; 24(4): 459-66
28. La Cesa, et al. *“How to diagnose neuropathic pain? The contribution from clinical examination, pain questionnaires and diagnostic tests”*, Neurol Sci, 2015; 36(12): 2169-75

APPENDICE 2 – Strategie di ricerca nelle banche dati

Chocrane Library

La ricerca sul database CENTRAL è stata effettuata mediante l’inserimento di una stringa composta da parole chiave e con filtro per la variazione delle parole cercate e ricerca specifica per “Trials”:

1.	peripheral neuropathy
2.	Entrapment
3.	Radiculopathy
4.	Nerve compression syndrome
5.	Mononeuropathy
6.	Peripheral nerve injury
7.	*neuropathy
#8	OR 1/7
9.	Exercise
10.	Rehabilitation
11.	Aerobic training

12.	Physical activity
13.	Mirror therapy
14.	Resistance training
15.	strength
16.	Neural mobilization
#17	OR 9/16
18.	Physical therapies
19.	Transcutaneous electric nerve stimulation
20.	Manipulation
21.	Behavior therapy
22.	Drug therapy
#23	OR 18/22
	#8 AND #17 #23

WEB of SCIENCE

In questa banca dati sono stati inseriti i seguenti termini chiave:

1.	("peripheral neuropathy") OR (entrapment) OR ("compression neuropathy") OR (" complex regional pain syndrome") OR (radiculopathy) OR ("peripheral nerve injury") OR ("*tunnel syndrome")
2.	("therapeutic exercise") OR ("aerobic exercise") OR ("strength training") OR ("graded exercise") OR ("mirror therapy") OR ("stretching") OR ("neural mobilization") OR ("rehabilitation") OR (swimming)
3.	("laser therapy") OR ("pharmacotherapy") OR ("ultrasuond") OR ("massage") OR ("manual therapy") OR ("cognitive behavioral therapy") OR ("TENS") OR ("electric stimulation")
4.	#1 AND #2 AND #3

PEDro

Nella banca dati PEDro sono stati utilizzati termini chiave singoli all'interno della ricerca semplice. I termini inseriti sono:

1.	peripheral neuropathy
2.	Compression neuropathy
3.	Tunnel syndrome
4.	Radiculopathy
5.	Complex regional pain syndrome

Appendice 3 – Tabella dati degli studi inclusi

STUDIO (autore, anno)	PATOLOGIA	DISEGNO DI STUDIO E POPOLAZIONE (N° partecipanti)	INTERVENTO	CONFRONTO	MISURE DI OUTCOME	FOLLOW UP	RISULTATI E NOTE
Hamzeh et al. 2021 [54]	CTS	Randomized parallel- group clinical trial 41 partecipanti (52 polso)	Neurodynamic treatment (1) TM in posizione di ULTT1 + esercizi neurodinamici domiciliari 2 volte/g: (1) esercizi di scorrimento del nervo mediano; 1 seduta/sett, 60-min a seduta per 4 settimane	Exercise treatment esercizi domiciliari 2 volte/g: (1) esercizi di scorrimento tendineo, (2) rinforzo polso e dita, (3) stretching, (4) esercizi di mobilizzazione (ROM) attiva; 1 seduta/sett, 60-min a seduta per 4 settimane	(1) BCTSQ, (2) QuickDASH, (3) NPRS, (4) ROM, (5) Hand grip strength	T0: Baseline T1: 4 settimane (fine trattamento) T2: 6 mesi	il gruppo di neurodinamica ha mostrato miglioramenti statisticamente significativi in tutte le misure di outcome ad 1 mese e a 6 mesi. differenze significative nella valutazione between- groups ad 1 mese in NRPS (3.18, CI 1.8 to 4.5, p<05) e FSS (0.48, DS 0.2 to 0.8, CI 95%, p<.05) e a 6 mesi in QuickDASH (29.26, CI 11.2 to 47.3, p<.05) a favore della neurodinamica

Al Shami et al. 2021 [32]	LBRLP < 3 mesi	Randomized prospective controlled trial, 51 partecipanti	gruppo1: 15 min TENS + tensioner; gruppo2: 15 min TENS+ slider; entrambi 10x2 set con 2 min rest; 3 sessioni a settimana per 2 settimane	gruppo3: 15 min TENS, 6 sessioni in due settimane	(1)VAS, (2) ROM all'SRL/SLUMP test	T0: Baseline T1: valutazione ad ogni sessione T2: 2 settimane	VAS: diminuzione del dolore ad ogni sessione con TENSIONER, alla 3 e 6 con SLIDER (≥ 1.54 cm; 95% CI, 0.1-3.9) e solo alla 6 con TENS. $P < 0.003$. Tra tensioner e slider non ci sono differenze: entrambi migliorano significativamente e hanno un miglioramento progressivo tra le sedute.
Langevin et al. 2015 [36]	CR	RCT, 36 partecipanti (intervento=18, controllo=18)	TM specifica sul tratto cervicale e toracico volto all'apertura dell'interfaccia del lato affetto 2 volte/sett per 4 settimane + esercizi domiciliari: (1) rinforzo flessori profondi, (2) esercizi di mobilità cervico-toracica, (3) rotazione cervicale opposta al lato affetto	TM aspecifica sul tratto cervicale e toracico 2 volte/sett per 4 settimane + esercizi domiciliari: (1) rinforzo flessori profondi, (2) esercizi di mobilità cervico-toracica, (3) esercizio a discrezione del terapeuta basato sugli impairments del paziente	(1) NDI, (2) QuickDASH, (3) NPRS, (4) ROM	T0: Baseline T1: 4 settimane (fine trattamento) T2: 8 settimane	Nessuna significativa interazione group x time in in tutte le misure di outcome. Entrambi i gruppi comunque hanno mostrato miglioramenti statisticamente e clinicamente significativi ($p < .05$) durante tutti i follow-up in NDI (CG: -17.8 (-23.3, -12.3), EG: -20.1 (-25.6, -14.6) QuickDASH (CG: -23.0 (-33.0, -13.1), EG: -26.8 (-36.5, -17.1) e NPRS (CG: -2.5 (-3.4, -1.6), EG -1.9 (-2.8, -1.0))

Toth et al. 2014 [31]	Dolore neuropatico da polineuropatia, radicolopatia lombare/cervicale/toracica, neuralgia post erpetica, entrapment, lesioni nervose post-chirurgiche e traumatiche	single-center, parallel-group, single blind, randomized controlled trial; 58 partecipanti, 28 nel gruppo sperimentale, 26 nel gruppo di controllo	esercizio aerobico su treadmill, cyclette, ellittica con HR 60% fino a 85%. Stretching della muscolatura target. Sedute da 15 a 60 min. 3/5 volte a wk, per 6 mesi.	educazione per sessioni da due ore, 6 volte al mese per 6 mesi. Discussione su mantenimento dell'attività, sonno, dieta.	(1) VAS con misurazioni sariali per una settimana al fine di poter fare una media delle misurazioni tra giorni in cui il pz sta meglio o peggio, (2) MBPI, (3) EQ-5D, (4) HADS, (5) MOSS, (6) KPS, (7) NPSI, (8) PGIC, (9) CGI.	T0: Baseline T1: 3 mesi T2: 6 mesi	Differenza a favore del gruppo di intervento VAS 7.9 ± 2.8 mm (15.2% \pm 5.4%) VAS nel gruppo educazione: 3.9 ± 5.4 mm (7.3% \pm 10.2%), ma non statisticamente significativa (p=0.08), nella riduzione della VAS a 3 mesi. Nonostante questo risultato negativo, è stato calcolato un effect size pari a 0.31 per il gruppo di intervento.
Hesami et al. 2018 [27]	CTS da lieve a moderato, >3 mesi	RCT; 98 partecipanti (gruppo1=23, gruppo2=26, gruppo3=24, gruppo4=25)	Gruppo1: esercizi di sliding, tensioning, stretching e gripping + splint; Gruppo2: gabapentin+ esercizi come gruppo1 + splint;	Gruppo3: gabapentin+splint Gruppo4: splint notturno da solo.	(1) VAS, (2) BCTQ, (3) SSS, (4) FSS, (5) grip and pinch strenght	T1: 1 mese (20 drop-out nei primi tre gruppi e 5 nel solo gruppo4)	Nessuna differenza tra i gruppi nel postintervento. tuttavia, il gruppo 2 ha mostrato una significativa differenza nella media post-trattamento nella VAS (4.20 ± 2.28 , p<.015)
Vaydia et al. 2020 [30]	CTS	RCT, 60 partecipanti (gruppoA=30, gruppo B=30)	Gruppo A : splint + ultrasuono+ esercizi di glide neurale e tendineo, (3-5 v/die per 4 sett, 5 rep per esercizio mantenendo per 7")	gruppo B : splint + ultrasuono + NM	(1) BCTQ, (2) 2PD, (4) grip strength	T0: Baseline T1: 1 mese	NM superiore agli esecizi in tutti gli outcome ad eccezione del two point discrimination (P<o.oo5). SSS-A: 0.53 ± 0.51 , SSS-B: <0.001,

Abdolrazaghi et al. 2021 [23]	CTS	RCT, 82 partecipanti (intervento=42, controllo=40)	splint + esercizi di glide tendineo e neurale (3 v/die per 6 settimane, 10 rep per esercizio mantenendo per 5")	splint notturno (6 sett)	(1) BCTQ, (2) phalen sign, (3) tinel sign, (4) carpal compression test, (5) 2PD, (6) grip strength	T0: Baseline T1: 2 settimane T2: 6 settimane	Nessuna differenza significativa tra i gruppi in tutte le variabili. Lo splint ha mostrato un miglioramento significativo della severità dei sintomi dalla seconda settimana (SSS: 21.8 ± 10.4, p<.05, CI 95%).
Atya et al. 2011 [25]	CTS da live a moderato, >3 mesi	30 donne(Gruppo A=15, Gruppo B=15 partecipanti)	GRUPPO B: esercizi di glide neurale e tendineo (3 v/die per 8 settimane, rep 10 volte per esercizio)	GRUPPO A: low intensity infrared laser con lunghezza d'onda pari a 830 nm e potenza pari a 30mw (2 v/sett, 10 min/sessione)	(1) VAS, (2) hand grip strength, (3) conduction nerve velocity	T0: Baseline T1: 4 settimane	miglior risultato in VAS: gruppo A(pre: 7.13 ± 1.3 post: 2.86±1.30 p< 0.0001; gruppo B: pre 7.533±1.5, post 5.2±1.52 p< 0.0001) GRIP STRENGTH (gruppo A: pre 9.40±2.13, post 16.20±2.27 p< 0.0001; gruppo B: pre 9.73±2.12 post 11.6±2.92 p<0.0001) nel gruppo LLLT rispetto agli esercizi. P<0.005

Akalin et al. 2002 [24]	CTS	Randomized before-after treatment trial, 28 partecipanti divisi in gruppi da 14	gruppo 2. splint notturno + esercizi di glide sec. Totten&Hunter, 5 V/die x 10 rep, 4 wk	gruppo 1: splint notturno x 4wk	(1) SSS, (2) FSS, (3) PCGE, (4) pinch strength, (5) 2-PD	T0: Baseline T1: 8 settimane dopo la fine del trattamento con intervista telefonica	SSS: Gruppo1 (T0: 36.11± 9.0, T1: 21.88± 8.8, p<.001); Gruppo2(T0:35.9± 6.0, T1:18.2±5.85, p<.001). non ci sono differenze tra i due gruppi (p<0.26). PINCH STRENGTH: Gruppo1(T0:38.44±14, T1: 49.88±15.3, p<.02); Gruppo2(T0: 23.44±8.4, T1: 35.27±9.7,p<.001). con maggior miglioramento nel gruppo2 (p<.014)
Bardak et al. 2009 [26]	CTS	Randomized single-blind trial, 111 partecipanti (gruppo1=41, gruppo2=35, gruppo3=35)	Gruppo2: SCT + glide exercise Gruppo3: glide exercise only, 5 set, 3V/die per 6 wk	gruppo1: SCT (splint x 6 wk, 1 iniezione di betametasone 20 mg);	(1) VAS, (2) FSS, (3) STP, (4) 2-PD	T0: Baseline T1: 8 settimane (fine trattamento)	SCT migliore rispetto a EX per FSS, STP, soddisfazione pz e Phanel test. No differenze tra SCT e SCT+EX.
Garfinkel et al. 1998 [59]	CTS	Randomized single-blinded trial, 42 partecipanti (Yoga=22, controllo=20)	Esercizi Yoga di rinforzo, stretching, equilibrio e rilassamento (2V/sett per 8 sett)	splint notturno (8 sett)	(1) VAS, (2) h sonno disturbate (diario), (3) grip strength, (4) Phanel e Tinel sign, (5) velocità conduzione nervosa	T0: Baseline T1: 8 settimane (fine trattamento)	VAS: 2.1± 3.1, p<0.02; ma solo il Tinel dà differenze statisticamente significative tra i due gruppi (p<0.008). il grip strength migliora di più nello YOGA. (25.8±41.1 mmHg, p=0.009)
Kuijper et al. 2009 [33]	CR < 1mese	prospective randomized controlled trial, 205 partecipanti	Gruppo 1: Physical Therapy (rinforzo flessori profondi, graded activity) 2V/wk x 6 wk + esercizi domiciliari tutti i giorni	Gruppo 2: collare semirigido, 3 settimane tutti i giorni, 3 settimane svezamento, dopo 6 wk senza; Gruppo 3: consiglio di rimanere attivi;	(1) VAS, (2) NDI, (3) soddisfazione	T0: Baseline T1: 3 settimane T2: 6 settimane T3: 6 mesi	Nel gruppo 1 e nel gruppo 2 il dolore è diminuito significativamente in misura maggiore rispetto al gruppo 3. VAS braccio: gruppo 1 (-1.9, 95%CI -3.3 to -0.8, P=0.007), Gruppo 2(-1.9 SD -3.3 to -0.5, P=0.006), Gruppo 3 (-3.1

							95%CI -4.0 to -2.2, P<0.001)
Ferreira et al. 2016 [38]	LBRLP da almeno 3 mesi	RCI, 60 partecipanti (intervento=30, controllo=30)	TM + SLIDER e TENSIONER (2v/sett per 2 sett) per 60 ripetizioni suddivisi in 2 serie. Se non si fosse verificato un peggioremento dei sintomi, sarebbe stata aggiunta una progressione: 1 set di 30 ripetizioni di una tecnica di sliding attiva + programma di esercizi domiciliari basato su queste. Ogni esercizio è stato eseguito per 1 set di 10 ripetizioni 2v/g.	Consiglio di rimanre attivi, muoversi e ridurre il più possibile il riposo a letto	(1) NPRS, (2) ODI, (3) Patient Specific Functional Scale, (4) PGCI	T0: Baseline T1: 2 settimane T2: 4 settimane	a 4 settimane, gruppo con esercizi riduzione nel leg pain (MD -2.4, 95% CI -3.6 to -1.2) e low back pain (MD -1.5, 95% CI -2.8 to - 0.2). migliora anche nella funzione a 2 settimane (MD 5.2, 95% CI 2.2 to 8.2) e 4 settimane (MD 4.7, 95% CI 1.7 to 7.8), come la percezione globale a 2 settimane (MD 2.5, 95% CI 1.6 to 3.5) e 4 settimane (MD 2.9, 95% CI 1.9 to 3.9).

Kostadinovic et al, 2020 [55]	LR	RCT, 80 partecipanti (LSTMC group=40, LSCO group=40)	LSTMC group: (1) TENS con frequenza di 110Hz + LLLT 20-min a sessione, 1v/g per 2 sett; (2) esercizi domiciliari di stabilizzazione lombare e mobilizzazione toracica in CCC per 8 settimane	LSCO group: (1) TENS con frequenza di 110Hz + LLLT 20-min a sessione, 1v/g per 2 sett; (2) esercizi domiciliari di stabilizzazione lombare in CCC e CCA per 8 settimane	(1) VAS, (2) DN4, (3) ODI, (4) Prone Instability Test, (5) Schober Test	T0: Baseline T1: 8 settimane (fine trattamento) T2: 12 settimane	Miglioramenti statisticamente significativi durante tutti i follow-up dell'intensità del dolore e della funzionalità a favore del gruppo LSTMC
Horng et al, 2011 [28]	CTS	Prospective randomized trial, 53 partecipanti (Group I=18, Group II=19, Group III=16)	Group I: paraffinoterapia (2 v/sett) + splint notturno (8 sett) + esercizi domiciliari di scorrimento tendineo (3 v/g per 8 sett) Group II: paraffinoterapia (2 v/sett) + splint notturno (8 sett) + esercizi domiciliari di scorrimento neurale (3 v/g per 8 sett)	Group III: paraffinoterapia (2 v/sett) + splint notturno (8 sett)	(1) BCTQ, (2) DASH, (3) WHOQOL-BREF, (4) VAS	T0: Baseline T1: 8 settimane (fine trattamento) T2: 12 settimane	differenze tra pre e post alla SSS: Gruppo1 -0.7±0.8, gruppo2(-0.3±0.6), Gruppo3(-0.6±0.6); no differenze significative p=0.56. Group 1 ha mostrato miglioramenti significativi nei punteggi della DASH(MD -7.6 ±11.3, p<.05) e nel dominio funzionale del WHOQOL-BREF(0.7 ±1.2, p<.05).
Kerim et al. 2019 [57]	NP da radicolopatia lombare e gonartrosi	Placebo randomized controlled trial, 60 partecipanti randomizzati in gruppi da 30	esercizi di equilibrio con KAt2000, 45 min x 3 V/wk per 4 settimane	esercizi di equilibrio overground 45 min x 3V/wk per 4 settimane	(1) DN4, (2) VAS, (3) BBS, (4) TUG, (5) NHP	T0: Baseline; T1: 4 settimane;	VAS durante il movimento: Gruppo1 (T0: 7.00 ± 0.87, T1: 5.53 ± 1.13, p<.01). Differenza non significativa con il gruppo2

Kim et al. 2016 [40]	nTOS	single blind cross-over randomized trial	esercizi di stretching degli scaleni (20 rep/die, 15" di tenuta/rep, per 2 sett) e successivamente iniezione steroidea US-guidata alla fine del trattamento	iniezione steroidea US-guidata e successivamente stesso trattamento di esercizi	(1)VAS	T0: Baseline T1: 2 settimane	miglioramento della VAS a T1 in entrambi i gruppi. INIEZIONE(T0:6.90±1.77, T1:2.85±1.66, p<.001), ESERCIZI (T0:5.65±2.58, T1:4.05±2.56, p<.001) L'iniezione è risultata essere maggiormente efficace (p<0.01).
Svernlov et al. 2009 [89]	CS da moderata a severa > 3 mesi	RCT, 70 partecipanti ma con i drop out solo 51 hanno effettuato l'analisi finale. divione in GruppoA (21), gruppoB (15), GruppoC (15).	gruppoA: splint notturno per 3 mesi; GruppoB: esercizi di glide 2 v/die per 1-2 sett	GruppoC: educazione;	(1) COPM, (2) VAS durante le attività e durante la notte, (3) forza adduzione 5° dito, (4) EMG	T0: Baseline T1: 6 mesi	i VAS "pain daytime": gruppoB (T0:3.4 ±2.4, T1: 1.4±1.7, p<.01); gruppoC (T0: 4.4±2.2, T1:2.3±2.8, p<.02) e "nocturnal pain": GruppoA (T0:5.5±2.4, T1:2.8±2.9, p<.01),GruppoB(T0:4.6±2.6 , T1:1.8±2.5, p<.0007, GruppoC (T0:6.2±1.6, T1:3.7±2.9, p<.01) Nessuna differenza significativa nei confronti tra gruppi.

Zivi et al. 2018 [39]	NP da qualsiasi eziologia	parallel group, single blind, single center randomized controlled trial; 40 partecipanti: 21 in "water" e 19 in "land"	training one-to-one 1h x 5 v/sett di cui 3 in H2O + treadmill/cyclette/cycloergometro/stabilizer 1h x 6 v/sett + terapia occupazionale 1h x 5v/sett	training one-to-one 1h x 5 v/sett tutte overground + treadmill/cyclette/cycloergometro/stabilizer 1h x 6 v/sett + terapia occupazionale 1h x 5v/sett	(1) BBS, (2) Dynamic gait index, (3) NRPS, (4) ONLS, (5) FIM, (6) Conley scale, (7) MRC, (8) FAC	T0: Baseline (prima seduta) T1: 4 settimane (ultima seduta)	DGI: Water(MD: 5.8 ± 2.1); Land(3.9 ± 3.2) p=0.04; FAC: Water(MD0.9 ± 0.6), Land(MD: 1.4 ± 0.7) a favore di Water(p<.03)
Albert et al. 2012 [35]	Back pain con sciatica tra le 2 e le 12 settimane.	propective, single-blind, randomized controlled trial; 181 randomizzati in: sperimentale (86), controllo (95). nel gruppo di controllo ci sono stati 8 drop-out all'esame fisico e 1 all'intervista ad 1 anno. nel gruppo sperimentale ci sono stati 4 drop-out per l'esame fisico e 1 ad un anno.	educazione + esercizi sintomo-guidati, tra le 4 e le 8 sedute per 8 sett	educazione + esercizi sham	(1) RMDQ, (2) Low Back Pain Rating Scale, (3) 5-point Likert Scale, (4) EQ-5D, (5) soddisfazione del pz	T0: Baseline T1: 8 settimane T2: 1 anno	LEG PAIN a T1: SG-Ex(1.5 (SD = 2.1)), Sham-Ex(2.3 (SD = 2.7)); differenza tra i due gruppi significativa (p<.006). SRL a T1: SG-Ex (43.2%), Sham-Ex(59.0%); differenza tra i due gruppi significativa (p<.05). DEFICIT MOTORIO a T1: SG-Ex(13.6%), Sham-Ex (37.3%) con differenza significativa (p<.0001)

Pinar et al. 2005 [29]	CTS	RCT, 26 partecipanti. gruppoA (14 mani), gruppoB (19 mani)	gruppoB: standard care (splint notturno e cambio delle attività funzionali) + ESERCIZI di GLIDE del mediano 10 rep x 5 V/die per 10 sett	gruppoA: splint notturno e educazione	(1) VAS, (2) grip and pinch strength, (3) 2-PD, (4) distal sensory latency	T0: Baseline T1: 10 settimane	VAS a T1: gruppoA(MD:5.4±1.4, p<.05), GruppoB(MD: 5.9±1.8, p<.05). Differenza tra i gruppi non significativa. GRIP STRENGTH: gruppoA (MD: 1.3±1.5), GruppoB (MD: 4.2±4.1). Differenza significativa (p<.05).
Kavlak et al. 2011 [58]	TTS	28 partecipanti, allocati in due gruppi da 14	stretching, rinforzo, supporto plantare + glide exercise per il n.Tibiale secondo Meyer et al. 2 v/sett per 6 sett	stretching, rinforzo muscolare, supporto plantare e bendaggio al bisogno	(1) VAS, (2) ROM subtalare, (3) forza mm intrinseca ed estrinseca del piede, (4) Tinel test, (5) stretch test del Tibiale, (6) 2PD, (7) monofilamento e presenza di parestesie	T0: Baseline T1: 6 settimane	VAS: Gruppo-EX (T0: 55.54 ± 18.86, T1: 28.70 ± 11.34, p=.00); gruppo-C (T0: 53.44 ± 18.33, T1:37.45 ± 19.1, p=.00). No differenza significativa. Tinel migliora del 50% nel gruppo-EX (p<0.02).
Lujsterburg et al. 2008 [34]	LR	135 partecipanti (intervento=67, controllo=68)	Esercizio fisico, non specificata la tipologia né la posologia	Educazione e consigli, farmaci al bisogno	(1) PGE, (2) NPRS, (3) RMDQ, (4) TSK, (5) EQ-5D	T0: Baseline T1: 3 settimane T2: 6settimane T3: 12 settimane T4: 52 settimane con intervista via email	Leg Pain NRS a T3: Gruppo-EX (MD: 0.2, 95%CI -1.2; 0.8); RDQ a T3: Gruppo-EX (MD. 0.8, 95%CI -1.6, 3.2). TSK a T4: Gruppo-EX(MD: 1.2 95%CI-1.2;3.6). Nessuna differenza significativa con gruppo di controllo.

Brininger et al, 2007 [56]	CTS da moderata a grave	61 partecipanti (NW/MCP-X=16, NW/MCP=17, WCU-X=16, WCU=12)	NW/MCP-X: splint notturno (4 sett) + esercizi domiciliari di slide tendineo e neurale (3-5 v/die, 10 rep per ogni posizione mantenendo per 5") WCU-X: splint notturno (4 sett) + esercizi domiciliari di slide tendineo e neurale (3-5 v/die, 10 rep per ogni posizione mantenendo per 5")	NW/MCP: splint notturno con polso 0° e MCF a 0-10° flessione (4 sett) WCU: splint notturno prefabbricato con polso a 20° di estensione (4 sett)	(1) SSS, (2) FSS, (3) Moberg pick-up scale, (4) grip strength and pinch strength	T0: Baseline T1: 4 settimane (fine trattamento) T2: 8 settimane	Significativo miglioramento dello splint NW/MCP rispetto allo splint WCU nelle misure di outcome principali (SSS e FSS, p<.05). A prescindere dall'esercizio fisico, tutti i gruppi hanno avuto miglioramenti significativi a T1 e mantenuti fino a T2 sulla riduzione dei sintomi e sullo stato funzionale i. Nessuna differenza significativa per quanto riguarda la variabile esercizio fisico. lo studio non riporta stime e CI degli outcome.
Nee et al, 2012 [37]	non- traumatic nerve-related neck and arm pain	RCT, 60 partecipanti (intervento=40, controllo=20)	Educazione + terapia manuale (glide laterale cervicale controlaterale e oscillazione del cingolo pelvico con flessione cervicale attiva) + esercizi domiciliari di scorrimento neurale per le radici nervose; 2 v/sett per 2 sett	Educazione	(1) GRCS, (2) NRPS, (3) NDI, (4) Patient-Specific Functional Scale	T0: Baseline T1: 4 settimane (fine trattamento)	NPRS al collo a T1: EXP (2.6±2.4), CON(4.2±2.2), (MD: -0.9, 95%CI -0.5;-1.3). Arm Pain NPRS a T1: EXP (2.4±2.1), CON(4.0±1.9), (MD: -0.7, 95%CI -0.3; -1.1). Differenze non significative.

Appendice 4 – Giudizi del “Risk of Bias”

Study ID	Domain 1. Randomization process				Domain 2. Deviations from intended interventions								Domain 3. Missing outcome data				
	1.1	1.2	1.3	1.0 Assessor's Judgement	2.1	2.2	2.3	2.4	2.5	2.6	2.7	2.0 Assessor's Judgement	3.1	3.2	3.3	3.4	3.0 Assessor's judgement
Albert 2012	Y	PY	N	Low	Y	Y	PN	NA	NA	Y	NA	Low	Y	NA	NA	NA	Low
AL SHAMI 2021	N	N	N	High	PY	PY	N	NA	NA	PN	NI	High	N	PN	NI	PN	Some concerns
ABDOLRAZAGHI 2020	Y	Y	N	Low	PY	Y	PN	NA	NA	NI	NA	Some concerns	Y	NA	NA	NA	Low
AKALIN 2002	N	PN	N	High	PY	PY	PN	NA	NA	NI	N	Some concerns	NI	PY	NA	NA	Low
ATYA 2011	Y	Y	N	Low	PY	PY	NI	NA	NA	NI	PN	Some concerns	NI	PY	NA	NA	Low
BRININGER 2007	Y	Y	N	Low	PY	PY	Y	PY	NI	Y	NA	Some concerns	N	PN	NA	NA	Low
BARDAK 2009	Y	PY	Y	Some concerns	PY	PY	PN	NA	NA	NI	PY	High	NI	PY	NA	NI	High

GARFINKEL 1998	PY	NI	NI	Some concerns	NI	NI	PN	NA	NA	NI	PY	High	N	PN	PY	PY	High
HAMZEH 2020	Y	Y	N	Low	NI	PY	N	NA	NA	NI	PY	High	N	Y	NA	NA	Low
HESAMI 2018	PN	NI	Y	High	NI	NI	N	NA	NA	NI	NI	Some concerns	N	PN	PY	PY	High
HORNG 2011	NI	PY	N	Low	PY	PY	N	NA	NA	N	PY	High	N	PN	PY	PY	High
KAVLAK 2011	Y	Y	N	Low	N	PY	N	NA	NA	NI	PY	High	Y	NA	NA	NA	Low
KERIM 2019	Y	PY	N	Low	N	Y	PN	NA	NA	NI	PY	High	NI	PN	PN	NA	Low
KOSTADINOVIC 2020	PN	PN	N	High	N	Y	N	NA	NA	NI	PY	High	Y	NA	NA	NA	Low
KUIJPER 2009	Y	Y	PN	Low	Y	Y	NI	NA	NA	PY	NA	Some concerns	PN	PY	NA	NA	Low
LANGEVIN 2015	Y	Y	N	Low	N	Y	N	NA	NA	Y	NA	Low	NI	PY	NA	NA	Low
LUJSTERBURG 2008	Y	Y	N	Low	Y	Y	Y	PY	N	N	PN	High	PN	PN	NI	NI	High
NEE 2012	Y	Y	Y	Some concerns	Y	Y	PN	NA	NA	Y	NA	Low	PN	Y	NA	NA	Low
PINAR 2005	N	NI	N	Some concerns	NI	NI	PN	NA	NA	NI	NI	High	NI	PN	NI	NI	High

SVERNLOV 2009	NI	NI	N	Some concerns	NI	NI	PN	NA	NA	PN	PY	High	N	PN	PY	PY	High
TOTH 2014	N	N	N	High	Y	Y	PN	NA	NA	Y	NA	Low	Y	NA	NA	NA	Low
VAIDYA 2020	PY	NI	NI	Some concerns	Y	Y	PN	NA	NA	NI	PY	High	Y	NA	NA	NA	Low
ZIVI 2018	Y	Y	PN	Low	NI	PY	PN	NA	NA	Y	NA	Low	Y	NA	NA	NA	Low
FERREIRA 2016	Y	Y	N	Low	Y	Y	PN	NA	NA	Y	NA	Low	N	PY	NA	NA	Low

	Domain 4. Measurement of the outcome						Domain 5. Selection of the reported result				
Study ID	4.1	4.2	4.3	4.4	4.5	4.0 Assessor's Judgement	5.1	5.2	5.3	5.0 Assessor's Judgement	Assessor's overall Judgement
Albert 2012	N	N	N	NA	NA	Low	Y	N	N	Low	Low
AL SHAMI 2021	N	N	N	NA	NA	Low	Y	N	Y	Some concerns	High
ABDOLRAZAGHI 2020	N	N	N	NA	NA	Low	NI	N	NI	Some concerns	Some concerns
AKALIN 2002	PN	PN	NI	NI	NI	High	NI	N	NI	Some concerns	High

ATYA 2011	N	N	NI	PY	PY	High	NI	N	NI	Some concerns	High
BRININGER 2007	N	N	PY	PY	PY	High	PY	N	N	Low	High
BARDAK 2009	N	N	PY	PY	NI	High	NI	N	N	Some concerns	High
GARFINKEL 1998	N	N	NI	PY	PY	High	NI	PN	PN	Some concerns	High
HAMZEH 2020	N	N	NI	PN	NA	Low	Y	N	N	Low	High
HESAMI 2018	N	PN	NI	NI	NI	High	Y	N	N	Low	High
HORNG 2011	N	N	PY	PY	NI	High	NI	N	N	Some concerns	High
KAVLAK 2011	N	N	N	NA	NA	Low	Y	N	N	Low	High
KERIM 2019	N	N	N	NA	NA	Low	Y	N	N	Some concerns	Some concerns
KOSTADINOVIC 2020	N	N	N	NA	NA	Low	NI	N	N	Some concerns	High
KUJIPER 2009	N	PN	Y	PY	NI	High	NI	PN	NI	Some concerns	High

LANGEVIN 2015	N	N	N	NA	NA	Low	Y	PN	PN	Low	Low
LUJSTERBURG 2008	N	N	Y	PY	NI	High	Y	N	PY	High	High
NEE 2012	N	N	Y	PY	NI	High	Y	N	N	Low	High
PINAR 2005	N	N	NI	NI	NI	High	NI	N	N	Some concerns	High
SVERNLOV 2009	N	N	NI	NI	NI	High	NI	N	N	Some concerns	High
TOTH 2014	N	N	Y	PY	NI	High	NI	N	N	Some concerns	High
VAIDYA 2020	N	N	PY	PN	NA	Low	NI	PN	N	Some concerns	High
ZIVI 2018	PN	N	NI	PN	NA	Low	Y	N	N	Low	Low
FERREIRA 2016	N	N	Y	PY	NI	High	Y	PN	PN	Low	High