UNIVERSITÀ DEGLI STUDI
DI GENOVA

campus savona

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. 2021/2022

Campus Universitario di Savona

Neck Pain aspecifico e manipolazioni. Quando è opportuno manipolare il paziente?

Candidato:
Pasquale Amarante
Nicolò Garzetti

Relatore:
Fabio Saccarelli

SOMMARIO

ABSTRACT **5**

1. INTRODUZIONE **7**

1.1 EPIDEMIOLOGIA E FATTORI DI RISCHIO 7

1.2 DIAGNOSI E CLASSIFICAZIONE 8

1.3 TRATTAMENTO NECK PAIN 8

1.4 MANIPOLAZIONI VERTEBRALI 9

1.5 OBIETTIVI DELLO STUDIO 11

2. MATERIALI E METODI **12**

2.1 STRATEGIE DI RICERCA 12

2.2 STRINGHE DI RICERCA 12

2.3 SELEZIONE DEGLI STUDI 14

2.4 ESTRAZIONE ED ANALISI DEI DATI 15

2.4.1 ESTRAZIONE DEI DATI 15

2.4.2 VALUTAZIONE DELLA QUALITA' METODOLOGICA 15

2.4.3 ANALISI DEI DATI 16

3. RISULTATI **17**

3.1 SELEZIONE DEGLI STUDI 17

3.2 QUALITA' METODOLOGICA 18

3.3 ESTRAZIONE ED ANALISI DEI DATI 21

3.3.1 INDICATORI PER STABILIRE IL SUCCESSO DELLA MANIPOLAZIONE CERVICALE 24

3.3.2 ACCURATEZZA DEI SINGOLI FATTORI PROGNOSTICI 24

3.3.3 ACCURATEZZA DELLE CLINICAL PREDICTION RULE 30

4. DISCUSSIONE **33**

4.1 LIMITI DELLA REVISIONE **38**

5. CONCLUSIONI **39**

BIBLIOGRAFIA **41**

ABSTRACT

BACKGROUND: Il neck pain aspecifico è una problematica ampiamente diffusa definita come un dolore cervicale, con o senza riferimento agli arti superiori, che perdura per almeno un giorno, il quale può essere accompagnato da cefalea o dolore alla spalla. Tra le molteplici strategie terapeutiche indagate in letteratura, le manipolazioni del rachide cervicale rappresentano un valido strumento per il trattamento di tale problematica.

L'obiettivo di questa revisione è quello di indagare la presenza di fattori prognostici e l'eventuale combinazione degli stessi in clinical prediction rules (CPR) che possano predire l'efficacia delle manipolazioni (HVLA) cervicali in questa tipologia di pazienti in termini di riduzione del dolore e della disabilità e miglioramento del recupero percepito.

MATERIALI E METODI: Le banche dati consultate per lo svolgimento della ricerca sono state: PubMed, Cochrane, PeDro, Embase, Tripdatabase. La revisione ha incluso soltanto studi prospettici di coorte che indagano l'accuratezza di fattori prognostici e CPR nel predire l'efficacia delle HVLA cervicali nei soggetti affetti da cervicalgia aspecifica. La valutazione della qualità metodologica degli articoli analizzati è stata eseguita mediante il QUIPS (quality in prognostic studies) tool.

RISULTATI E CONCLUSIONI: Tre studi sono stati inclusi nella presente revisione con un campione totale pari a 695 soggetti. Nei vari lavori vengono individuati differenti fattori prognostici di successo delle HVLA nei soggetti affetti da neck pain aspecifico quali: la durata dei sintomi inferiori a 38 giorni, aspettative positive in merito all'efficacia del trattamento, differenza di ROM in rotazione cervicale tra i due lati di 10° o maggiore e dolore agli springing test del rachide cervicale medio; l'intensità del dolore maggiore di 4.5/10 alla NPRS, ROM in estensione cervicale inferiore a 46°, ipomobilità di T1, ULTT negativo, il sesso femminile e la durata del dolore inferiore a 30 giorni all'anno.

Soltanto uno studio ha dettato delle CPR in grado di modificare in modo significativo la probabilità pretest del successo delle HVLA cervicali mentre negli altri casi i risultati non modificano in modo drastico questo dato. A tal proposito attualmente non esistono in letteratura delle CPR spendibili in clinica a causa della mancanza di un processo di validazione, scarsa numerosità campionaria e metodologica. Sono necessario pertanto ulteriori studi per avere delle CPR in merito all'impiego delle HVLA cervicali nei soggetti che soffrono di cervicalgia aspecifica.

1. INTRODUZIONE

Il Neck Pain (NP) è definito come dolore al collo, con o senza riferimento agli arti superiori, che perdura per almeno un giorno, il quale può essere accompagnato da cefalea o dolore alla spalla. (1) Nel 2008 la Neck Pain Task Force ha circoscritto l'area anatomica del collo come quella regione compresa posteriormente dalla linea nucale superiore alla spina della scapola, passando anteriormente lungo il bordo superiore della clavicola fino all'incisura giugulare. (2)

1.1 EPIDEMIOLOGIA E FATTORI DI RISCHIO

La cervicalgia è la quarta causa di disabilità al mondo. (1)

Nel 2017 la prevalenza globale standardizzata per età era di 3.551,1 per 100.000 abitanti; mentre per i lavoratori è stimata una prevalenza compresa tra il 27,1% ed il 47,8%. Nel 2012 questa è stata causa di 25,5 milioni di assenze dal lavoro negli Stati Uniti, per una media di giorni di assenza di 11,4. (2)(3)

Circa il 70% della popolazione mondiale si può aspettare di avere almeno un episodio di NP nel corso della vita; nella maggior parte dei casi questo non andrà ad interferire sulla loro vita quotidiana o sulla loro partecipazione, riducendo a circa il 2% l'incidenza di patologia seria. (1)

Tuttavia, una recente review ha stimato il costo annuo negli USA per lombalgia e cervicalgia a 87,6 miliardi di dollari, rendendola la terza spesa sanitaria più alta dopo le problematiche cardiache ed il diabete. (4)

Tra i fattori di rischio maggiormente presenti in letteratura troviamo: stile di vita sedentario; fumo; obesità; storia di neck pain, low back pain o di trauma; disturbi del sonno; scarsa soddisfazione lavorativa e/o sensazione di scarso supporto lavorativo; sensazione di tensione muscolare; e sesso femminile. (1)(4)

Vista la grandezza della problematica, sia in termini sanitari che economici, risulta interessante l'articolo di Kim et al. 2018 nel quale viene messo in evidenza come i maggiori fattori di rischio per la comparsa del primo episodio di Neck Pain siano tensione muscolare, depressione, conflittualità nella percezione del proprio ruolo lavorativo ed alte richieste lavorative; tutti fattori modificabili, principalmente con interventi educativi, che aprono ampi margini a futuri studi sull'importanza di una eventuale campagna di prevenzione. (5)

In merito al rischio di cronicizzazione nei lavoratori è stato riscontrato che "bullismo" sul posto di lavoro, disturbi del sonno e storia di neck pain acuto o lombalgia ne aumentano la probabilità in

entrambi i sessi; nelle donne un BMI elevato sembra aggravare la situazione; così come l'esaurimento emotivo sul lavoro negli uomini.(6)

1.2 DIAGNOSI E CLASSIFICAZIONE

Il Neck Pain Aspecifico è definito come dolore nella parte posteriore e laterale del collo tra la linea nucale superiore e il processo spinoso della prima vertebra toracica senza segni o sintomi di patologia strutturale maggiore nonché con l'assenza di segni neurologici e patologie specifiche, quali ad esempio distorsioni e fratture traumatiche, tumori, spondilolisi cervicale infettiva o infiammatoria. (7)

La definizione di Non-Specific Neck Pain ci permette quindi già di capire come la sua diagnosi sia clinica ed avvenga per esclusione di patologie più serie. (8)

Per ciò che riguarda invece la sua classificazione, la prima distinzione possibile è data dalla durata dei sintomi. Definiamo quindi il NP acuto se la sua insorgenza risale a massimo 6 settimane; sub-acuto se è compreso tra le 6 settimane ed i 3 mesi; cronico se supera i 3 mesi. (9)

In secondo luogo, è possibile anche classificare la cervicalgia aspecifica per meccanismo di dolore. Nel 2019 Dewitte et al. identifica 4 principali meccanismi: due riferiti all'input, uno al processo ed uno all'output. In merito all'input possiamo avere due tipologie di stimolo: uno nocicettivo causato da disfunzioni articolari o miofasciali; ed un secondo neuropatico dovuto a disfunzioni neurali. In merito al processo riscontriamo invece un dolore di tipo nociplastico, ovvero disordini cervicali per cui è osservabile una dissociazione tra l'entità dello stimolo e la percezione dolorosa del soggetto. In fine abbiamo problematiche dell'output, ovvero quelle disfunzioni del sistema sensori-motorio per cui permane una componente continua di input nocicettivo o neuropatico. (10)

1.3 TRATTAMENTO NECK PAIN

Il neck pain muscoloscheletrico è un disturbo che prevede un approccio multimodale finalizzato alla riduzione del dolore e della disabilità. Secondo le linee guida pubblicate nel 2017, la gestione di questa problematica si differenzia in base al livello di rischio di sviluppare dolore persistente, alla presenza di deficit di mobilità, deficit di coordinazione, cefalea o dolore radicolare riferito. (8)

Tra le varie strategie terapeutiche vengono citate l'educazione, i farmaci antiinfiammatori non-steroidei (FANS), iniezioni intramuscolari di lidocaina, esercizi di allungamento, controllo motorio e rinforzo muscolare, mobilità articolare, manipolazioni, mobilizzazioni, massoterapia, elettroterapia, laser terapia e supporto psicologico. (8)(11)

Dal momento che lo scopo di questo lavoro è quello di indagare l'efficacia delle manipolazioni vertebrali a livello cervicale, di seguito verrà approfondita nello specifico questa tecnica di trattamento. A tal proposito si sottolinea come questa specifica tecnica di trattamento venga raccomandata dalle linee guida per il trattamento del neck pain con deficit di mobilità in fase acuta, subacuta e cronica e per il neck pain con cefalea in fase subacuta e cronica. (8)

1.4 MANIPOLAZIONI VERTEBRALI

La definizione condivisa da IFOMPT descrive la manipolazione vertebrale, o high velocitude low amplitude thrust tecnique (HVLA), come l'applicazione di un impulso rapido relativo ad un segmento spinale che determina una separazione delle superfici articolari, successivamente alla quale si verifica un'erogazione di stimoli afferenti sensitivi transitori e una riduzione della percezione del dolore. Quest'ultimo effetto conseguente alla manipolazione con impulso è influenzato da meccanismi sovraspinali che comprendono anche l'aspettativa da parte del paziente di ottenere un beneficio. (12)

In letteratura sono stati ampiamente indagati gli effetti delle HVLA e si possono distinguere in quattro categorie in base al target degli stessi: segmento di movimento, attività neuromscolare sui muscoli assiali e periferici, sensibilità dolorifica, sistema vegetativo e neuroendocrino.

Tra gli effetti sul segmento di movimento è possibile annoverare in prima istanza, il fenomeno della cavitazione, ovvero la formazione di bolle intrarticolari costituite da gas, che si ritiene la causa del caratteristico popping sound delle manipolazioni.(13) Tale evento risulta, inoltre, strettamente connesso all'aumento dello spazio intrarticolare, gapping, a livello delle articolazioni zigoapofisarie(14) e della riduzione della rigidità della muscolatura spinale. (15)

Diverse teorie sono state proposte per spiegare gli effetti della terapia manuale nella riduzione del neck pain. Il modello di Bialosky et al evidenzia come uno stimolo meccanico inneschi una cascata di cambiamenti neurofisiologici e meccanici a livello del sistema neuromuscolare. (16) Tali modifiche includono la riduzione di mediatori infiammatori, l'incremento della serotonina e altri mediatori per le endorfine, ipoalgesia e una riduzione dell'attivazione delle strutture sovraspinali(16), che si traducono in clinica nella riduzione della sintomatologia algica e conseguente miglioramento della funzione.

Per quanto concerne la modulazione dell'attività neuromuscolare e la riduzione sensibilità dolorifica a seguito di una manipolazione vertebrale è possibile notare come tali effetti non si registrino

solamente a livello del tratto vertebrale manipolato ma anche a strutture anatomiche limitrofe o che condividono la medesima innervazione. (17) Tale fenomeno si spiega con l'interdipendenza regionale, ovvero il concetto per cui disturbi apparentemente non correlati in una remota regione anatomica possono contribuire, o essere associati al problema primario del paziente. (18)
A livello del sistema vegetativo e neuroendocrino si assiste a diversi effetti sistemici tra cui una riduzione significativa della proliferazione di citochine infiammatorie.(19)

Dopo aver riassunto gli effetti delle manipolazioni si evince come le indicazioni terapeutiche all'erogazione di tale tecnica siano rappresentate dalla riduzione del dolore e dall'aumento della mobilità. (17)(20)

Negli ultimi anni sono stati pubblicati diversi studi in merito ai possibili eventi avversi legati alle manipolazioni vertebrali; tuttavia, tali fenomeni si sono dimostrati verosimilmente privi di nessi causali con la tecnica in esame che risulta assolutamente sicura se preceduta da un adeguato esame anamnestico e clinico. Ad esempio, per quanto riguarda le HVLA cervicali non si sono riscontrate modifiche significative della perfusione cerebrale rispetto alla posizione cervicale neutra o di massima rotazione. (21) Bisogna considerare inoltre che tali eventi avversi presentano diverse criticità: non esistono dati reperibili sulla loro reale incidenza(22), manca una classificazione standardizzata validata(23), non è stato definito chiaramente nessun profilo di paziente-tipo in relazione al rischio di sviluppare tali eventi a seguito di una manipolazione(24). Infine, si sottolinea come tali fenomeni siano per la maggior parte di natura muscoloscheletrica, transitoria e di severità media-moderata(25) e come il vero fattore di rischio, come si evince dai case report, sia in realtà la scarsa cura nella valutazione delle controindicazioni.
Per amor di chiarezza vengono riportate di seguito queste ultime suddivise in relative ed assolute:

- Controindicazioni relative: deficit neurologici lievi, spondilolistesi, gravidanza, ipermobilità o instabilità, artrite reumatoide, patologie maligne pregresse, esperienze negative pregresse, dubbi e richieste continue, calcificazioni arteriose, inadeguate abilità manuali.
- Controindicazioni assolute: infiammazione o trauma acuto, frattura in fase acuta, deficit neurologici gravi, sindrome della cauda equina, osteoporosi, artrite reumatoide, anticoagulanti, emofilia, uso prolungato di corticosteroidi, anomalie o instabilità congenite, disfunzioni arterie cervicali, tumori, infezioni, dolore e spasmo antecedente all'impulso manipolativo, aneurisma aortico addominale.

Pertanto, le manipolazioni vertebrali risultano essere delle tecniche efficaci nella riduzione del dolore e sicure se viene effettuata un'attenta valutazione di controindicazioni e red flags.(26)

1.5 OBIETTIVI DELLO STUDIO

Le manipolazioni vertebrali rappresentano una tecnica di trattamento decisamente efficace nella riduzione della sintomatologia algica in problematiche molto diffuse quali la lombalgia e la cervicalgia(25)(27). A tal proposito, esistono diversi lavori che indagano l'efficacia delle manipolazioni toraciche nella riduzione del dolore nel neck pain(28) mentre risultano scarsi quelli che studiano le manipolazioni cervicali per la medesima problematica. In questi ultimi, inoltre, spesso il termine manipolazione viene confuso con mobilizzazione. (29)

Considerando il dibattito insorto in merito ai possibili eventi avversi ed alle controindicazioni delle manipolazioni vertebrali, è stata indagata la presenza in letteratura di clinical prediction rules (CPR) per l'utilizzo delle stesse. Per CPR si intende la combinazione di variabili ottenute da misure auto riportate, dalla storia clinica e dall'esame obiettivo che consenta di classificare i pazienti in sottogruppi con caratteristiche tali da ottenere un migliore risultato a seguito dell'erogazione della tecnica.(30) A tal proposito esistono in letteratura delle CPR per l'applicazione di HVLA lombari in soggetti che soffrono di lombalgia(31) e di HVLA toraciche in soggetti affetti da neck pain(30)(32). Non sono state individuate tuttavia CPR per HVLA cervicali e neck pain.

Alla luce delle problematiche appena esposte, gli obiettivi di questo studio sono quello di individuare delle clinical prediction rules per l'applicazione di HVLA cervicali in soggetti affetti da neck pain ed indagare l'efficacia delle HVLA cervicali nella riduzione del dolore in soggetti affetti da neck pain comparandole con le mobilizzazioni cervicali.

2. MATERIALI E METODI

2.1 STRATEGIE DI RICERCA

La presente revisione sistematica è stata condotta seguendo il protocollo PRISMA (33), includendo tutti gli studi osservazionali cross-sectional, di diagnosi e prospettici che indagano la presenza in letteratura di CPR, indicatori anamnestici, prognostici o test clinici circa l'impiego delle manipolazioni cervicali per il trattamento del neck pain.

2.2 STRINGHE DI RICERCA

La ricerca è stata eseguita in data 13/03/2023 unicamente in via elettronica, partendo dal seguente quesito clinico: "Nei soggetti con cervicalgia aspecifica esistono dei fattori prognostici o clinical prediction rules che consentano di agevolare il clinico nella selezione dei pazienti che possono beneficiare maggiormente delle manipolazioni cervicali?"

La stringa di ricerca è stata costruita sulla base del modello PI(R)O:

P - aspecific neck pain
I - clinical prediction rules
R - /
O – cervical manipulation

I database sui quali è stata condotta sono MEDLINE, Cochrane library, PEDro, Tripdatabase, Embase. Di seguito vengono riportate le varie stringhe per i rispettivi motori di ricerca.

MEDLINE

Considerando il quesito clinico e le key words precedentemente illustrate, è stata formulata questa stringa di ricerca attraverso PubMed avvalendosi degli operatori booleani "AND", "OR", "NOT", dei Medical Subject Headings (MeSH) terms e delle Text words.

((((((((((((((("neck pain") OR ("neck ache")) OR ("neck aches")) OR (neckache)) OR (neckaches)) OR (cervicalgia)) OR ("cervical pain")) OR ("cervical spine pain")) OR ("aspecific neck pain")) OR ("non specific neck pain")) OR ("mechanical neck pain")) OR ("neck pain"[MeSH Terms])) OR (neckache[MeSH Terms])) OR (neckaches[MeSH Terms])) OR ("neck ache"[MeSH Terms])) OR ("neck

aches”[MeSH Terms])) OR (cervicalgia[MeSH Terms])) AND ((((((((((((((((((“clinical prediction rule”) OR (“clinical prediction rules”)) OR (anamnesis)) OR (“anamnestic indicators”)) OR (“prognostic indicator”)) OR (“prognostic indicators”)) OR (“prognostic test”)) OR (“clinical examination”)) OR (“clinical test”)) OR (“clinical tests”)) OR (“diagnostic test”)) OR (“performance test”)) OR (“health status indicator”)) OR (“physical examination”)) OR (“diagnostic accuracy”)) OR (“clinical prediction rule”[MeSH Terms])) OR (“clinical prediction rules”[MeSH Terms])) OR (“health status indicator”[MeSH Terms])) OR (“diagnostic test”[MeSH Terms])) OR (“physical examination”[MeSH Terms]))) AND ((((((((((HVLA) OR (HVLAT)) OR (thrust)) OR (“cervical thrust”)) OR (manipulation)) OR (“spinal manipulation”)) OR (“cervical manipulation”)) OR (“cervical spine manipulation”)) OR (“musculoskeletal manipulations”)) OR (“spinal manipulation”[MeSH Terms])) OR (“musculoskeletal manipulations”[MeSH Terms]))

COCHRANE

In questo database è stato impiegata la modalità advanced mediante il “Search manager” per la stesura della seguente stringa:

#1 ((“neck pain”) OR (“aspecific neck pain”) OR (“neck ache”) OR (“neck aches”) OR (neckache) OR (neckaches) OR (cervicalgia))
#2 MeSH descriptor: [Neck Pain] explode all trees
#3 (cervical manipulation) OR (cervical thrust) OR (cervical spine manipulation) OR (cervical HVLA)
#4 MeSH descriptor: [Manipulation, Spinal] explode all trees
#5 clinical prediction rule
#6 MeSH descriptor: [Clinical Decision Rules] explode all trees
#7 (#1 OR #2) AND (#3 OR #4) AND (#5 OR #6)

PEDRO, EMBASE, TRIPDATABASE

La stringa impiegata in questi database è la seguente:

(neck pain) AND (clinical prediction rule) AND (cervical manipulation)

2.3 SELEZIONE DEGLI STUDI

Tutti i record ottenuti mediante le strategie di ricerca appena illustrate per MEDLINE ed Embase sono stati scaricati ed organizzati per la rimozione dei duplicati mediante l'impiego del software Rayyan (https://www.rayyan.ai/). I record provenienti dagli altri motori di ricerca non sono invece stati inseriti nel programma.

La selezione degli studi è stata eseguita da un unico revisore seguendo questo processo: è stato inizialmente eseguito uno screening per titolo ed abstract e, successivamente, è stata visionata la versione full-text degli articoli inclusi, mantenendo le medesime modalità di lavoro e criteri di selezione. Eventuali dubbi sono stati discussi, motivati e valutati di comune accordo tramite l'intervento di un altro autore (FS).

Sono stati inclusi nella revisione tutti gli studi cross-sectional, di accuratezza diagnostica e prospettici in lingua inglese, senza limitazioni in merito alla numerosità campionaria degli studi e al periodo temporale della ricerca.

Di seguito vengono esposti i criteri di inclusione ed esclusione per ogni punto del PI(R)O.

POPOLAZIONE

In questi studi le persone reclutate dovevano essere tutte maggiorenni senza un limite massimo di età, di entrambi i sessi e non sono state distinte per severità o grado di disabilità.

Sono stati inclusi pazienti che riportassero dolore alla regione cervicale, nella zona compresa tra la linea nucale superiore e la spina della scapola, passando anteriormente per il bordo superiore della clavicola fino all'incisura giugulare, con e senza sintomi associati quali dolore riferito ad arti superiori, regione interscapolare e/o gabbia toracica, cefalea, dizzness, vertigini e tinnito. Tutti i sintomi non devono essere riconducibili a specifica causa, rientrando quindi nel quadro del disturbo "aspecifico".

Sono invece esclusi dallo studio pazienti con sintomi di origine radicolare e quelli che non sono stati valutati mediante un esame neurologico, discriminante per garantire l'aspecificità del disturbo; pazienti sottoposti ad interventi chirurgici a livello del tratto cervicale; affetti da cefalee miste, non di origine cervicale o in assenza di sintomi riconducibili alla regione del collo; con disturbo cervicale non di origine muscoloscheletrica, quali ad esempio secondario a tumori, mielopatie o problematiche circolatorie; o che per la durata dello studio abbiano assunto terapia farmacologica antidolorifica o antinfiammatoria in qualsiasi forma.

INTERVENTO

Sono state indagate tutti i possibili fattori prognostici di natura clinica, anamnestica, epidemiologica, i test clinici, test di accuratezza diagnostica e regole di decisione clinica e di predizione che consentissero di decidere se impiegare o meno una manipolazione cervicale.

OUTCOME

L'outcome indagato si identifica con la possibilità o meno di effettuare una manipolazione cervicale alla luce delle informazioni ricavate dall'intervento. A tal proposito tali tecniche, altresì dette HVLA o Thrust, ovvero un intervento di terapia manuale caratterizzato da mobilizzazioni articolari ad alta velocità e piccola ampiezza, eseguite a fine ROM, al quale si può associare o meno "popping-sound". Sono esclusi dallo studio manipolazioni effettuate in distretti differenti da quello cervicale, quali ad esempio toracico o temporo-mandibolare.

2.4 ESTRAZIONE ED ANALISI DEI DATI

2.4.1 ESTRAZIONE DEI DATI

L'estrazione dei dati è stata eseguita da un unico revisore, che si è confrontato con FS precedentemente citato per la risoluzione dei vari dubbi. I dati sono stati estratti tramite l'impiego di tabelle sinottiche nelle quali sono stati riportati i seguenti item:

- Anno di conduzione e pubblicazione dello studio e luogo degli interventi
- Numero, età, sesso dei partecipanti
- Intervento inteso come fattori prognostici di natura clinica, anamnestica, epidemiologica, i test clinici, test di accuratezza diagnostica e CPR
- Descrizione outcome inteso come l'esecuzione della manipolazione cervicale ed eventuali proprietà psicometriche

2.4.2 VALUTAZIONE DELLA QUALITA' METODOLOGICA

Un unico revisore ha valutato il rischio di bias facendo riferimento al QUADAS-2 (Quality assessment of diagnostic accuracy studies) per tutti gli studi cross sectional e di diagnosi inclusi.

I domini analizzati da questo strumento sono: selezione dei pazienti, test in studio, standard di riferimento, flusso e timing. Per ogni dominio vengono valutati dei quesiti guida che prevedono una risposta affermativa o negativa, sulla base dei quali viene stadiato il profilo di rischio in elevato, basso o non chiaro. (34)

Tutti gli studi prospettici inclusi sono stati valutati facendo riferimento al QUIPS (Quality in prognostic studies) tool. I domini analizzati da questo strumento sono: partecipazione allo studio, adeguata descrizione di perdita dei follow-up allo studio, misurazione dei fattori prognostici, misurazione degli outcome, fattori di confondimento dello studio, analisi statistica e reporting. Per ognuno di questi viene indagato il profilo di rischio in elevato, moderato o basso. (35)

2.4.3 ANALISI DEI DATI

Una sintesi qualitativa degli studi inclusi è stata eseguita da un unico revisore. I dati estratti dai vari studi e le differenze tra gli stessi sono stati identificati e sintetizzati mediante l'utilizzo di tabelle. Per quanto concerne le CPR è stata eseguita la valutazione della qualità metodologica, dello stadio di sviluppo e della fruibilità clinica delle stesse. La qualità metodologica è stata indagata mediante i criteri illustrati in una revisione di CPR applicabile al low back pain (36). Mentre i parametri rimanenti sono stati classificati seguendo il lavoro di McGinn et al.(37) Tutti gli altri fattori prognostici, diagnostici e clinici sono stati valutati, quando possibile, facendo riferimento ai valori predittivi, sensibilità, specificità e rapporti di verosimiglianza.

3. RISULTATI

3.1 SELEZIONE DEGLI STUDI

Questa revisione include tutti i risultati delle ricerche eseguite il 13 marzo 2023 sui seguenti database elettronici: PubMed, Cochrane, PeDro, Embase, Tripdatabase. Utilizzando le strategie di ricerca esposte nella sezione di materiali e metodi, sono stati individuati 1744 studi. Dopo aver rimosso i duplicati (n=507), il titolo e l'abstract di 1237 articoli sono stati analizzati mediante il software Rayyan. Tale processo ha consentito di escludere ulteriori 1189 e di individuarne 48 per l'analisi dei full text. Al termine di quest'ultima procedura 45 studi sono stati eliminati perché non conformi ai criteri di inclusione precedentemente illustrati. Pertanto, 3 articoli sono stati inclusi all'interno della revisione. L'intero processo viene sintetizzato schematicamente nella Figura 1.

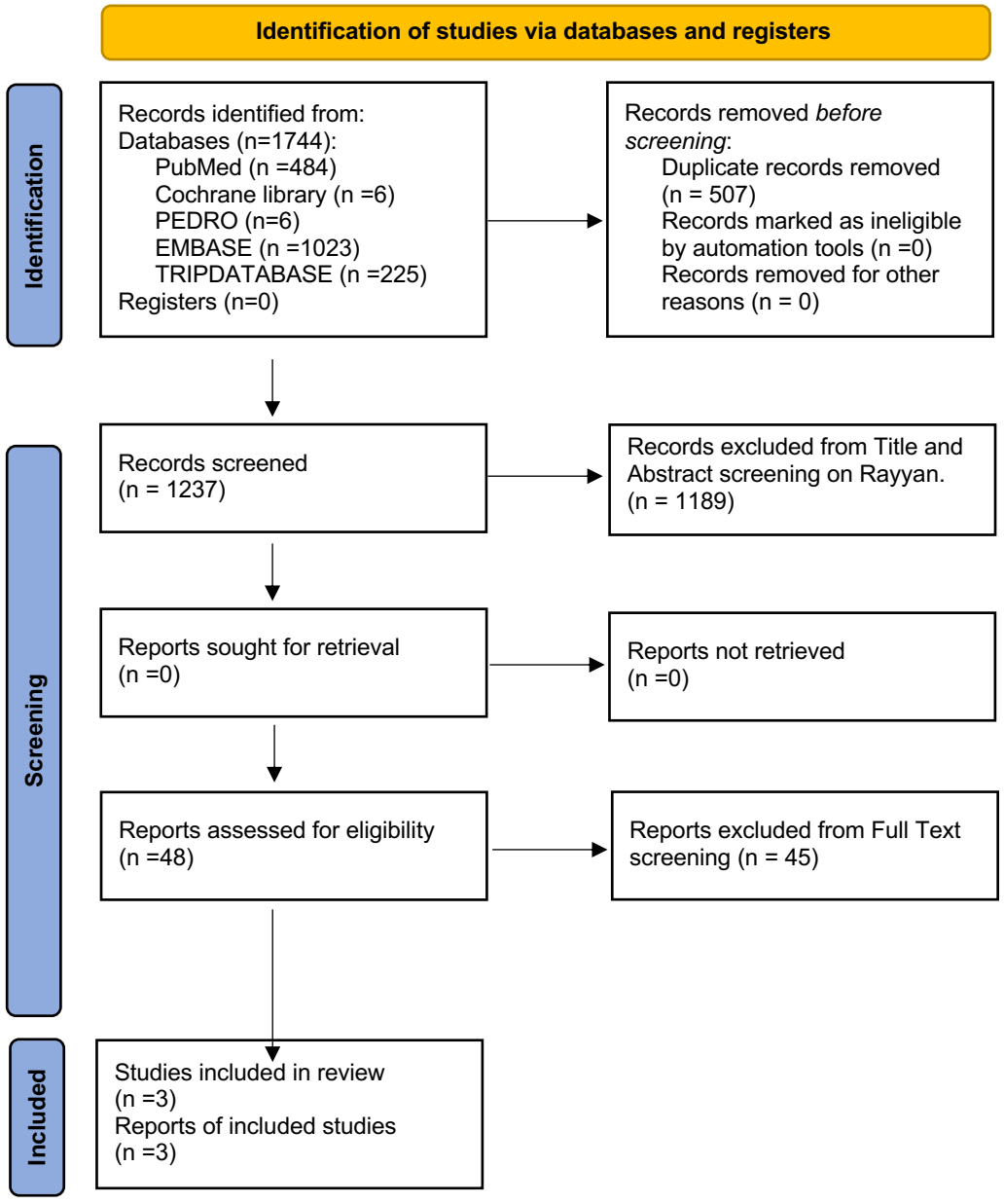

FIGURA 1. PRISMA flowchart 2020

3.2 QUALITA' METODOLOGICA

L'analisi della qualità metodologica degli studi inclusi è stata eseguita mediante il QUIPS tool e i risultati della stessa vengono sintetizzati nella Tabella 2 e nel Grafico 3.

Per quanto concerne il primo item, in tutti gli studi (38) (39) (40) viene individuato un basso rischio di bias in quanto la partecipazione della popolazione inclusa, la descrizione della popolazione inclusa, del campione alla baseline, del campionamento, dei criteri di inclusione ed esclusione risultano adeguati. Pertanto, la relazione tra i fattori prognostici e gli outcome difficilmente presenta differenze significative tra la popolazione inclusa e non inclusa.

Lo study attrition risulta a basso rischio negli studi di Puentedura et al. (38) e di Ssavedra-Hernandéz et al. (39) poiché la partecipazione della popolazione inclusa è adeguata così come la descrizione di drop-out e lost at follow-up e non sono presenti differenze significative tra i pazienti che hanno completato lo studio e quelli che non l'hanno completato. Lo studio di Rubinstein et al. (40), dal momento che non descrive drop-out e lost at follow-up, presenta un elevato rischio di bias in questo dominio.

Il terzo item presenta un basso rischio di bias in tutti gli studi inclusi (38) (39) (40), risulta quindi altamente improbabile che la misurazione dei fattori prognostici sia differente per i vari outcome. A tal proposito, infatti, la descrizione dei fattori prognostici risulta chiara, la metodologia di misurazione è valida e riproducibile, le variabili continue sono riportate con chiari valori soglia, la metodologia di misura dei fattori prognostici è uguale per tutti i pazienti, la proporzione del campione che ha portato a termine lo studio e la metodologia dei dati mancanti inerenti a tali fattori è adeguata.

Tutti gli studi inclusi (38) (39) (40) presentano una chiara definizione delle misure di outcome, una valida modalità di somministrazione degli stessi univoca per tutti i partecipanti, pertanto l'item inerente la misurazione degli outcome presenta un basso rischio di bias.

Lo study confounding risulta a basso rischio negli studi di Puentedura et al. (38) e di Ssavedra-Hernandéz et al. (39) poiché tutti i fattori di confondimento importanti sono stati misurati, la definizione degli stessi è chiara, la metodologia e il setting sono adeguati e i fattori di confondimento importanti vengono inclusi nel disegno di studio e nell'analisi dei dati. A tal proposito, risulta altamente improbabile che l'effetto dei fattori prognostici osservati sugli outcome misurati venga

distorto da altri fattori. Lo studio di Rubinstein et al. (40), dal momento che non descrive e non misura in modo chiaro i fattori di confondimento, presenta un moderato rischio di bias in questo dominio.

Per quanto concerne l'analisi statistica e di reporting tutti gli studi inclusi (38) (39) (40) presentano dati sufficienti per valutare l'adeguatezza delle strategie analitiche, appropriatezza della struttura dello studio, modello statistico adeguato e assenza di selective reporting nei risultati. Pertanto, il rischio di bias per questo outcome risulta basso.

Considerando l'analisi dei singoli domini del QUIPS tool per ogni singolo studio è possibile affermare che gli studi inclusi presentano una buona qualità metodologica, soprattutto per la partecipazione allo studio, la misurazione dei fattori prognostici, la misurazione degli outcome e l'analisi statistica e reporting.

	Study participation	**Study attrition**	**Prognostic factor measurement**	**Outcome measurement**	**Study confounding**	**Statistical analysis and reporting**
Puentedura et al. 2012	Basso	Basso	Basso	Basso	Basso	Basso
Ssavedra-Hernandéz et al. 2011	Basso	Basso	Basso	Basso	Basso	Basso
Rubinstein et al. 2008	Basso	Alto	Basso	Basso	Moderato	Basso

TABELLA 2. QUIPS per ogni singolo studio

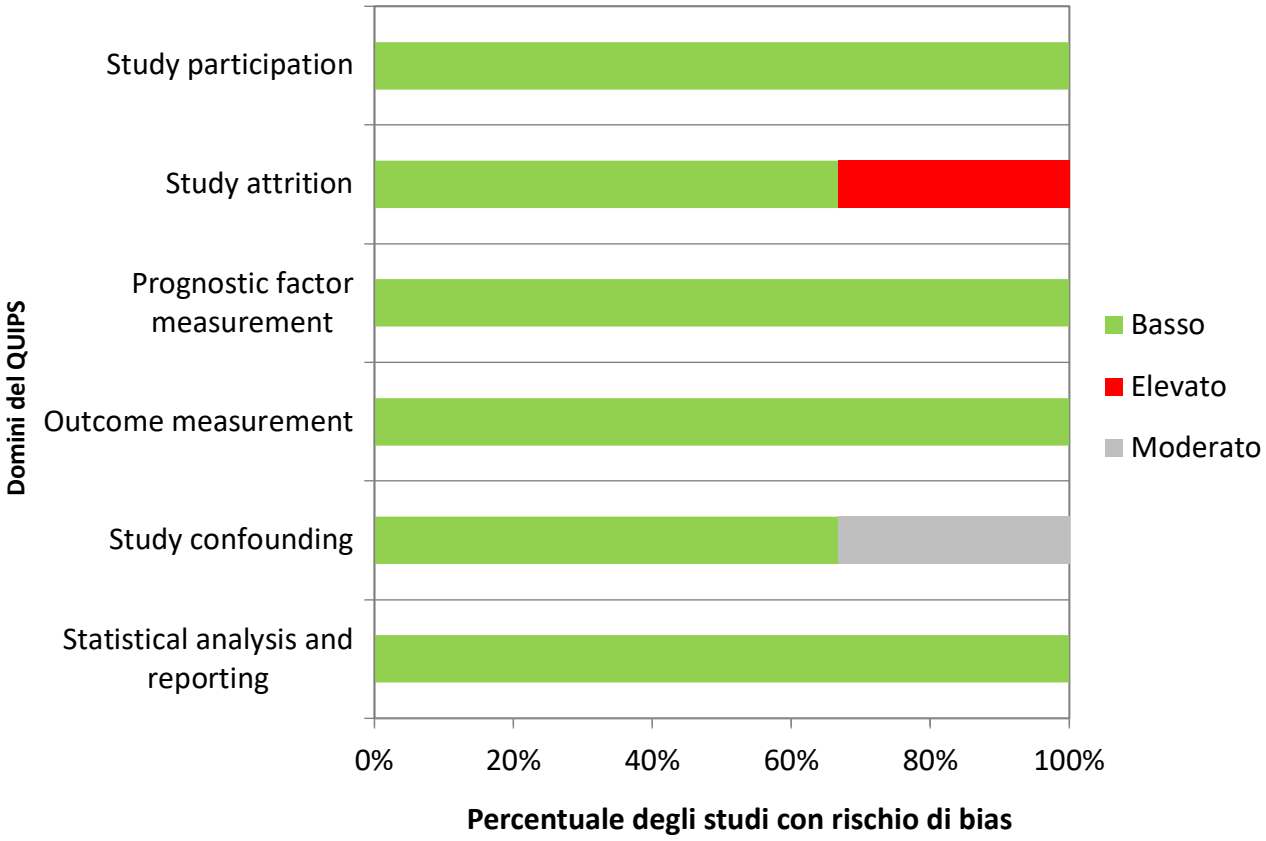

GRAFICO 3. Risultati del QUIPS riassuntivi di tutti gli studi inclusi

3.3 ESTRAZIONE ED ANALISI DEI DATI

In questa revisione sono stati inclusi 3 studi prospettici di coorte.

La numerosità campionaria, l'età media, i criteri di inclusione ed esclusione della popolazione analizzata, gli esaminatori, la descrizione e la valutazione delle misure di outcome con i follow up, i fattori prognostici e l'eventuale combinazione degli stessi con i rispettivi valori statistici sono stati sintetizzati nella Tabella 4.

Il totale dei soggetti analizzati è pari a 692 con un'età compresa tra i 18 e i 65 anni e una media complessiva di 39,63.

Negli studi di Puentedura et al.(38) e di Ssavedra-Hernandéz et al. (39) i clinici che hanno erogato la manipolazione cervicale e svolto la valutazione iniziale e finale sono fisioterapisti mentre nello studio di Rubinstein et al. (40) queste procedure vengono eseguite da chiropratici.

Puentedura et al. (38) analizzano le manipolazioni cervicali da C3 a C7 con un follow up di 2 e 4 giorni. Ssavedra-Hernandéz et al. (39) studiano le manipolazioni del rachide cervicale medio e della giunzione cervicotoracica con i medesimi follow up dell'articolo precedente. Rubinstein et al. (40) valutano le manipolazioni cervicali con follow up a 2 giorni, 4 giorni, 3 e 12 mesi.

In 2 studi (38) (39) sono stati riportati tutti i fattori prognostici e le combinazioni degli stessi per elaborare delle clinical prediction rules con i rispettivi valori di sensibilità, specificità, rapporto di verosimiglianza positivo e probabilità post-test. Nello studio di Rubinstein et al. (40) vengono elencati i vari fattori prognostici con i rispettivi coefficienti di regressione, odds ratio e p-value.

AUTORE / ANNO	SAMPLE SIZE		CARATTERISTICHE PAZIENTI SELEZIONATI	ESAMINATORI	OUTCOME	FATTORI PROGNOSTICI	RISULTATI
Puentedura et al. 2012	Totale campione	82 (32 +)	Età compresa tra 18-60, primo evento di neck pain con o senza sintomi unilaterali agli AASS, NDI >10. Esclusi: red flag, stenosi, sintomi bilaterali AASS, coinvolgimento SNC, WAD 6 settimane prima della valutazione; 2+ segni di compressione radicolare; storia di chirurgia al rachide cervicale, artrite reumatoide, osteoporosi, osteopenia, spondilite anchilosante	Fisioterapisti	HVLA C3-C7 con scelta del livello a discrezione del fisioterapista + esercizi per il ROM cervicale (10 ripetizioni 3-4 volte al giorno) + consiglio di mantenere le attività quotidiane nei limiti del dolore <u>INDICATORI SUCCESSO HVLA:</u> GROC, NDI e NPRS per capire il successo del trattamento. <u>FOLLOW-UP</u>: 2 e 4 giorni	Durata dei sintomi inferiore a 38 giorni; aspettative positive che le manipolazioni possano essere d'aiuto; differenza di 10° o maggiore del ROM del rachide cervicale in rotazione tra i due lati; dolore agli springing test del rachide cervicale medio; dolore attuale NPRS >5/10; assenza di sintomi oltre la spalla; rotazione posturale da un lato; peggioramento sintomi con estensione cervicale; endurance dei muscoli flessori profondi cervicali <18s	Una regola di predizione clinica per individuare i pazienti con neck pain aspecifico che meglio rispondono alle HVLA cervicali ha identificato questi attributi: dolore di durata inferiore a 38 giorni (SN 0,72; SP 0,88; LR+ 6,0; prob. post test 79%), aspettative positive che le manipolazioni possano essere d'aiuto (SN 0,91; SP 0,54; LR+ 2,0; prob. post test 56%), differenza di 10° o maggiore del ROM del rachide cervicale in rotazione tra i due lati (SN 0,81; SP 0,88; LR+ 6,8; prob. post test 81%), dolore agli springing test del rachide cervicale medio (SN 0,88; SP 0,50; LR+ 1,8; prob. post test 53%). La probabilità pretest per un outcome favorevole è pari al 61,7%. Se 3 su 4 di questi attributi sono presenti (SN 0,81; SP 0,94; LR+ 13,5) la probabilità di avere il massimo risultato dalle HVLA cervicale è pari al 90%. Se 4 su 4 di questi attributi sono presenti (SN 0,5; SP 1; LR+ infinito) la probabilità di avere il massimo risultato dalle HVLA cervicale è pari al 100%
	Maschi	34 (11+)					
	Femmine	48 (21+)					
	Età media	38,3 (14,7)					
Ssavedra-Hernandéz et al. 2011	Totale campione	81 (50+)	Età compresa tra 18-60, primo evento di mechanical neck pain con o senza sintomi agli AASS. Esclusi: controindicazioni alle manipolazioni, extension-rotation test +, infezione, osteoporosi, ristagno, storia di chirurgia al rachide cervicale o WAD,	Fisioterapisti	HVLA rachide cervicale medio, giunzione cervicotoracica e rachide toracico con scelta del livello a discrezione del fisioterapista. <u>INDICATORI SUCCESSO HVLA:</u> GROC, NDI e NPRS per capire il	dolore >4.5; ROM in estensione <46°; ipomobilità di T1; ULTT negativo; sesso femminile; dolore durante i test di mobilità di C1-C2; NDI>13; protrazione di spalla	Una regola di predizione clinica per individuare i pazienti con neck pain aspecifico che meglio rispondono alle HVLA cervicali ha identificato questi attributi: dolore > 4,5 (SN 0,66; SP 0,55; LR+ 1,4; prob. post test 69,3%); ROM in estensione <46° (SN 0,44; SP 0,74 LR+ 1,7; prob. post test 73,3%); ipomobilità di T1 (SN 0,26; SP 0,90; LR+ 2,7; prob. post test 81,3%); ULTT negativo (SN 0,66; SP 0,58; LR+ 1,6; prob. post test 72%); sesso femminile (SN 0,77; SP 0,43; LR+ 1,4; prob. post test 69,3%).
	Maschi	26 (12+)					

	Femmine	55 (38+)	diagnosi media di radicolopatia cervicale o mielopatia, diagnosi medica di fibromialgia, precedenti trattamenti di manipolazioni spinali, coinvolgimento del SNC, segni consistenti di compressione nervosa		successo del trattamento. FOLLOW-UP: 2 e 4 giorni		La probabilità pretest per un outcome favorevole è pari al 61,7%. Se 1 su 5 di questi attributi sono presenti (SN 0,96; SP 0,16; LR+ 1,1) la probabilità di avere il massimo risultato dalle HVLA è pari al 63,9%. Se 2 su 5 di questi attributi sono presenti (SN 0,84; SP 0,29; LR+ 1,2) la probabilità di avere il massimo risultato dalle HVLA è pari al 66,0%. Se 3 su 5 di questi attributi sono presenti (SN 0,52; SP 0,65; LR+ 1,5) la probabilità di avere il massimo risultato dalle HVLA è pari al 70,7%. Se 4 su 5 di questi attributi sono presenti (SN 0,12; SP 0,94; LR+ 1,9) la probabilità di avere il massimo risultato dalle HVLA è pari al 75,4%. Se 5 su 5 di questi attributi sono presenti (SN 0,29; SP 0,98; LR+ 1,9) la probabilità di avere il massimo risultato dalle HVLA è pari al 75,37%. Tuttavia, lo studio afferma che nessuna combinazione delle variabili modifica in maniera drastica la probabilità post-test.
	Età media	39,4 (9,2)					
Rubinstein et al. 2008	Totale campione	529	Età compresa tra 18-65, neck pain di qualsiasi durata, non hanno subito trattamenti chiropratici negli ultimi 3 mesi, nessuna controindicazione alla manipolazione, comprensione lingua danese. Esclusi: patologie specifiche (tumori o infezioni del rachide cervicale), sospetto di tutte quelle condizioni che controindicano la manipolazione cervicale	Chiropratici	HVLA cervicale eseguita dal chiropratico INDICATORI SUCCESSO HVLA: 6-point Likert scale, NDI e NPRS per capire il successo del trattamento. FOLLOW-UP: 2-4 giorni, 3 -12 mesi	Dolore cervicale < 30 giorni nel corso dell'anno; possibilità di avere permessi/malattia sul lavoro; aspettative efficacia del trattamento; dolore cervicale intermittente; episodi precedenti di dolore cervicale; stato di salute generale; dolore mattutino; paura/apprensione al trattamento; cefalea; chinesiofobia; dolore irradiato; episodi precedenti; dolore notturno	L'unico fattore che stato individuato come fattore prognostico favorevole per la riduzione del dolore, il miglioramento della disabilità e della percezione del recupero è stata la durata inferiore a 30 giorni del dolore cervicale nell'anno precedente (p <0,001). Possibilità di avere permessi/malattia sul lavoro, il livello di istruzione, dolore cervicale intermittente, la stanchezza, le aspettative di efficacia del trattamento, lo stato di salute generale e il dolore mattutino sono fattori prognostici favorevoli per 2 outcome. La paura o l'apprensione al trattamento, la cefalea, chinesiofobia, dolore irradiato, episodi precedenti e dolore notturno sono fattori prognostici di un solo outcome.
	Maschi	164					
	Femmine	365					
	Età media	41,2 (11,5)					

TABELLA 4. AASS= arti superiori; NDI= Neck Disability Index; SNC= Sistema Nervoso Centrale; WAD= Whiplash Associated Disorders; HVLA= High Velocity Low Amplitude; ROM= Range of Motion; GROC= Global Rating Of Change; NPRS= Numeric Pain Rating Scale; ULTT= Upper Limb Tension Test; SN= sensibilità; SP= specificità; LR+= Rapporto di verosimiglianza positivo

3.3.1 INDICATORI PER STABILIRE IL SUCCESSO DELLA MANIPOLAZIONE CERVICALE

I principali indicatori impiegati per stabilire il successo delle HVLA nei vari studi sono stati il GROC (Global Rating of change), NDI (Neck Disability Index) e la NPRS (Numeric Pain Rating Scale).

Il GROC è una scala di valutazione che va da -7 (cambiamento molto grande negativo) a +7 (cambiamento molto grande positivo). I punteggi considerati indicativi di un buon recupero sono +5 (leggero miglioramento), +6 (grande miglioramento) e +7 (miglioramento molto grande) (41).

Nello studio di Rubinstein et al. (40) per misurare il grado di miglioramento percepito non viene impiegato il GROC, bensì la 6-point Likert scale. Quest'ultima scala valuta tale outcome in 6 livelli che, in ordine decrescente, corrispondono a "recupero completo", "molto meglio", "qualcosa meglio", "invariato", "qualcosa peggio", "molto peggio" (42) (43).

La NDI consiste in un questionario di autovalutazione di 10 domande con un punteggio che va da 0 (nessuna disabilità) a 5 (piena disabilità) per ogni quesito (44). Il punteggio finale deriva dalla somma punteggio assegnato ad ogni singolo item per un totale che va da 0 a 50, dove maggiore è il punteggio maggiore è la disabilità percepita. Tale scala di valutazione viene considerata un valido ed affidabile strumento di misura della disabilità nei pazienti con neck pain (45).

La NPRS viene utilizzata come strumento per misurare l'intensità del dolore cervicale in una scala da 0, a cui corrisponde l'assenza del sintomo, a 10, a cui corrisponde la massima intensità di dolore. Tale strumento si è dimostrato valido ed affidabile per la valutazione del dolore (46).

3.3.2 ACCURATEZZA DEI SINGOLI FATTORI PROGNOSTICI

Nello studio di Puentedura et al. (38) sono stati indagati 9 fattori prognostici quali: durata dei sintomi inferiore a 38 giorni; aspettative positive che le manipolazioni possano essere d'aiuto; differenza di 10° o maggiore del ROM del rachide cervicale in rotazione tra i due lati; dolore agli springing test del rachide cervicale medio; dolore attuale alla NPRS maggiore di 5/10; assenza di sintomi oltre la spalla; postura in rotazione cervicale da un lato; peggioramento sintomi con estensione cervicale; endurance dei muscoli flessori profondi cervicali inferiore a 18 secondi. 4 di questi sono stati selezionati come fattori prognostici favorevoli secondo i seguenti criteri: punteggio alla GROC pari a +5, +6 o +7; cambiamento significativo alla NPRS e alla NDI. Per quanto concerne gli indicatori individuati il cambiamento della NPRS è stato pari a 3.5 +/- 1.5 con p value <0.001 mentre quello della NDI è stato pari a 9.6 +/- 4.0 con p value <0.001.

Il primo indicatore prognostico positivo è la durata dei sintomi inferiori a 38 giorni con una sensibilità pari al 72%, una specificità del 88%, rapporto di verosimiglianza positivo di 6.0 e una probabilità post-test del 79%. Il secondo indicatore è rappresentato dalle aspettative positive in merito

all'efficacia delle manipolazioni con una sensibilità del 91%, specificità del 54%, rapporto di verosimiglianza positivo pari a 2.0 e una probabilità post test del 81%. La differenza del ROM in rotazione del rachide cervicale pari o maggiore a 10° tra i due lati è stata individuata come terzo fattore con una sensibilità di 81%, specificità di 88%, rapporto di verosimiglianza positivo di 6.8 e una probabilità post test di 81%. L'ultimo fattore è rappresentato dal dolore evocabile dagli springing test del rachide cervicale medio con una sensibilità pari a 88%, specificità del 50%, rapporto di verosimiglianza positivo di 1.8 e una probabilità post test del 53%.

Per quanto concerne lo studio di Ssavedra-Hernandéz et al. (39) sono stati analizzati 8 fattori prognostici quali: dolore maggiore di 4.5/10 alla NPRS; ROM cervicale in estensione inferiore a 46°; ipomobilità di T1; ULTT negativo; sesso femminile; dolore durante i test di mobilità di C1-C2; NDI maggiore di 13/50; protrazione di spalla. 5 di questi sono stati selezionati come fattori prognostici favorevoli secondo i seguenti criteri: punteggio alla GROC pari a +5, +6 o +7; cambiamento significativo alla NPRS e alla NDI. Per quanto concerne gli indicatori individuati il cambiamento della NPRS è stato pari a 3.1 (95% CI, 2.4-3.8) con p value <0.001 mentre quello della NDI è stato pari al 43.7% (95% CI, 31.8-55.70) con p value <0.001.
Il primo fattore prognostico positivo è il dolore maggiore di 4.5/10 alla NPRS con una sensibilità pari al 66%, una specificità del 55%, rapporto di verosimiglianza positivo di 1.4 e una probabilità post-test del 69,3%. Il secondo indicatore è rappresentato dal ROM cervicale in estensione inferiore a 46° con una sensibilità del 66%, specificità del 55%, rapporto di verosimiglianza positivo pari a 1.7 e una probabilità post test del 73.3%. L'ipomobilità di T1 è stata individuata come terzo fattore con una sensibilità di 26%, specificità di 90%, rapporto di verosimiglianza positivo di 2.7 e una probabilità post test di 81,3%. Il quarto indicatore è rappresentato dal ULTT negativo con una sensibilità del 66%, specificità del 58%, rapporto di verosimiglianza positivo pari a 1.6 e una probabilità post test del 72%. L'ultimo fattore è rappresentato dal sesso femminile con una sensibilità pari a 77%, specificità del 43%, rapporto di verosimiglianza positivo di 1.4 e una probabilità post test del 69.3%.

I risultati di questi due studi vengono riportati graficamente nella Tabella 5 che segue.

AUTORE / ANNO	FATTORI PROGNOSTICI	SENSIBILITA'	SPECIFICITA'	LIKELYHOOD RATIO +	PROBABILITA' POST-TEST
Puentedura et al. 2012	Durata dei sintomi inferiore a 38 giorni	0.72 (0.53, 0.86)	0.88 (0.75, 0.95)	6.0 (2.7, 13.1)	79% (64%, 89%)
	Aspettative positive che la manipolazione possa essere utile	0.91 (0.74, 0.98)	0.54 (0.39, 0.68)	2.0 (1.4, 2.7)	56% (48%, 63%)
	Differenza di 10° o maggiore del ROM del rachide cervicale in rotazione tra i due lati	0.81 (0.63, 0.92)	0.88 (0.75, 0.95)	6.8 (3.1, 14.6)	81% (67%, 91%)
	Dolore agli springing test del rachide cervicale medio	0.88 (0.70, 0.96)	0.50 (0.36, 0.64)	1.8 (1.3, 2.4)	53% (45%, 60%)
Ssavedra-Hernandéz et al. 2011	Dolore NPRS >4.5/10	0.66 (0.51-0.78)	0.55 (0.36-0.72)	1.4 (0.95-2.6)	69.3%
	ROM in estensione < 46°	0.44 (0.30-0.59)	0.74 (0.55-0.87)	1.7 (0.87-3.3)	73.3%
	Ipomobilità di T1	0.26 (0.15-0.41)	0.90 (0.73-0.97)	2.7 (0.83-8.7)	81.3%
	ULTT negativo	0.66 (0.51-0.78)	0.58 (0.39-0.75)	1.6 (0.99-2.5)	72%
	Sesso femminile	0.77 (0.63-0.88)	0.43 (0.26-0.62)	1.4 (0.97-1.9)	69.3%

TABELLA 5. Fattori prognostici (95% CI)

Nello studio di Rubinstein et al. (40) viene eseguita un'analisi multivariata con modello di regressione lineare di 13 fattori prognostici suddivisa nei 3 indicatori individuati per determinare l'efficacia dell'intervento manipolativo.

Per quanto concerne il dolore, valutato mediante NPRS, i fattori prognostici individuati sono 7. Il primo è il numero di giorni all'anno con dolore cervicale inferiore a 30 all'anno con coefficiente di regressione pari a 0.66 se confrontato con coloro che presentano tale dolore tra i 30 e i 60 giorni l'anno e di 1.18 se confrontato con coloro che presentano dolore cervicale per più di 60 giorni l'anno; per entrambi il p value risulta <0.001. Un altro fattore è rappresentato dall'elevato livello di istruzione che presenta un coefficiente di regressione pari a -0.58 con un p value <0.001. Il terzo fattore è la presenza di dolore cervicale intermittente con un coefficiente di regressione pari a -0.54 con un p value <0.001. Un altro fattore è rappresentato dalla presenza di stanchezza che presenta un coefficiente di regressione pari a 0.39 con un p value <0.001. Anche le elevate aspettative in merito all'efficacia dell'intervento costituiscono un fattore prognostico positivo con un coefficiente di regressione pari a 0.39 e un p value di 0.005. Il sesto fattore individuato è l'elevato stato di salute generale con un coefficiente di regressione pari a -0.50 e un p value di -0.023. L'ultimo fattore è la presenza di dolore mattutino con un coefficiente di regressione pari a -1.26 e un p value di 0.002.

In merito alla disabilità, valutata con NDI, sono stati individuati 10 fattori prognostici: il numero di giorni all'anno con dolore cervicale inferiore a 30 all'anno con coefficiente di regressione pari a 0.48 se confrontato con coloro che presentano tale dolore tra i 30 e i 60 giorni l'anno e di 2.10 se confrontato con coloro che presentano dolore cervicale per più di 60 giorni l'anno, per entrambi il p value risulta <0.001; la possibilità di avere giorni di permesso o malattia sul lavoro (coefficiente di regressione CR 4.49; p<0.001); l'elevato livello di istruzione (CR -1.45; p<0.001); la stanchezza (CR 1.35; p<0.001); elevato stato di salute generale (CR -1.64; p<0.001); la presenza di dolore mattutino (CR 1.05; p 0.026); paura o apprensione al trattamento (CR 0.42; p 0.036); presenza di cefalea (CR 0.98; p<0.001); presenza di chinesiofobia (CR 1.07; p<0.001); la presenza di dolore irradiato (CR 1.17; p 0.005) e notturno (CR 1.66; p<0.001).

Per quanto riguarda il miglioramento percepito, valutato con la 6-point Likert scale, sono stati individuati 5 fattori prognostici: il numero di giorni all'anno con dolore cervicale inferiore a 30 all'anno che viene se confrontato con coloro che presentano tale dolore tra i 30 e i 60 giorni l'anno (Odds Ratio OR: a 2 giorni 0.32; 4 giorni 1.35; 3 mesi 0.93; 12 mesi 1.17) e con coloro che presentano dolore cervicale per più di 60 giorni l'anno (OR: a 2 giorni 0.22; 4 giorni 0.67; 3 mesi 0.28; 12 mesi 0.51), per entrambi il p value risulta <0.001; la possibilità di avere giorni di permesso o malattia sul lavoro (OR 0.40; p 0.025); il dolore cervicale intermittente nel corso dell'anno precedente (OR 2.13; p 0.002); le elevate aspettative in merito all'efficacia dell'intervento (OR 1.52; p<0.001) e la presenza di episodi precedenti (OR 0.57; p 0.011).

Cercando di riassumere questi risultati, i fattori prognostici negativi che hanno riportato risultati significativi per un solo indicatore sono stati: la presenza di paura o apprensione al trattamento, cefalea, chinesiofobia, dolore irradiato, episodi precedenti e dolore notturno. I fattori prognostici che sono risultati significativi per 2 indicatori sono stati: la possibilità di avere giorni di permesso o malattia sul lavoro, l'elevato livello di istruzione, la presenza di dolore cervicale intermittente nel corso dell'anno precedente, stanchezza, elevate aspettative in merito all'efficacia dell'intervento, buono stato di salute generale e il dolore mattutino. Infine, la presenza di dolore cervicale inferiore a 30 giorni all'anno è l'unico fattore prognostico risultato statisticamente significativo per tutti e tre gli indicatori di successo della manipolazione cervicale.

Tutti i risultati di questo studio vengono riportati graficamente nella Tabella 6 che segue.

AUTORE / ANNO	FATTORI PROGNOSTICI	DOLORE CERVICALE		DISABILITA' CERVICALE		RECUPERO PERCEPITO	
		Coefficiente regressione	p-value	Coefficiente regressione	p-value	Odds ratio	p-value
Rubinstein et al. 2008	Numero di giorni con dolore cervicale nell'anno precedente <30 *(vs 30-60gg / >60gg)*	0.66 (0.25, 1.07) / 1.18 (0.82, 1.54)	< 0.001	0.48 (-0.75, 1.71) / 2.10 (1.04, 3.17)	< 0.001	30–60 giorni: 2 giorni 0.32 (0.13, 0.79) 4 giorni 1.35 (0.54, 3.37) 3 mesi 0.93 (0.33, 2.58) 12 mesi 1.17 (0.45, 3.07) >60 giorni: 2 giorni 0.22 (0.10, 0.49) 4 giorni 0.67 (0.31, 1.46) 3 mesi 0.28 (0.12, 0.66) 12 mesi 0.51 (0.23, 1.13)	< 0.001
	Possibilità di avere permessi/malattia sul lavoro *(vs tutte le altre condizioni)*	-	-	4.49 (2,95, 6.03)	< 0.001	0.40 (0.18, 0.89)	0.025
	Livello di istruzione *(elevato vs basso)*	-0.58 (-0.85, -0.30)	< 0.001	-1.45 (-2.28, -0.63)	< 0.001	-	-
	Dolore cervicale intermittente nel corso dell'anno precedente *(vs costante)*	-0.54 (-0.86, -0.22)	< 0.001	-	-	2.13 (1.32, 3.43)	0.002
	Stanchezza *(presente vs assente)*	0.39 (0.25, 0.53)	< 0.001	1.35 (0.87, 1.84)	< 0.001	-	-
	Aspettative dell'efficacia del trattamento *(elevate vs scarse)*	0.44 (0.25, 0.62)	0.005	-	-	1.52 (1.24, 1.85)	< 0.001
	Stato di salute generale *(elevato vs scarso)*	-0.50 (-0.70, -0.30)	- 0.023	-1.64 (-2.15, -1.14)	< 0.001	-	-
	Dolore mattutino *(presente vs assente)*	1.26 (0.84, 1.68)	0.002	1.05 (0.13, 1.97)	0.026	-	-

	Paura o apprensione del trattamento *(presente vs assente)*	-	-	0.42 (0.03, 0.80)	0.036	-	-
	Cefalea *(presente vs assente)*	-	-	0.98 (0.53, 1.43)	< 0.001	-	-
	Chinesiofobia *(presente vs assente)*	-	-	1.07 (0.68, 1.46)	< 0.001	-	-
	Dolore irradiato *(presente vs assente)*	-	-	1.17 (0.35, 2.00)	0.005	-	-
	Episodi precedenti *(presente vs assente)*	-	-	-	-	0.57 (0.37, 0.88)	0.011
	Dolore notturno *(presente vs assente)*	-	-	1.66 (0.69, 2.63)	< 0.001	-	-

TABELLA 6. Fattori prognostici (95% CI)

3.3.3 ACCURATEZZA DELLE CLINICAL PREDICTION RULE

Nello studio di Puentedura et al. (38) i 4 fattori prognostici individuati vengono riassunti nella Tabella 5. La probabilità pretest per un outcome favorevole è pari al 61,7%.

Qualora almeno 1 dei 4 fattori prognostici fosse presente, la probabilità di massimizzare il risultato della manipolazione cervicale sarebbe pari al 43% con una sensibilità del 100%, specificità del 16% e rapporto di verosimiglianza positivo pari a 1.2. Se almeno 2 dei 4 fattori prognostici fossero presenti, la probabilità di massimizzare il risultato della manipolazione cervicale sarebbe pari al 68% con una sensibilità del 100%, specificità del 70% e rapporto di verosimiglianza positivo pari a 3.3. Qualora almeno 3 dei 4 fattori prognostici fossero presenti, la probabilità di massimizzare il risultato della manipolazione cervicale sarebbe pari al 90% con una sensibilità del 81%, specificità del 94% e rapporto di verosimiglianza positivo pari a 13.5. Su 13 soggetti che presentavano tali caratteristiche, 10 sono risultati responsivi con ottimi risultati in termini di riduzione del dolore e della disabilità ed elevati punteggi al GROC. Se 4 dei 4 fattori prognostici fossero presenti, la probabilità di massimizzare il risultato della manipolazione cervicale sarebbe pari al 100% con una sensibilità del 50%, specificità del 100% e rapporto di verosimiglianza positivo infinito. Su 16 soggetti che presentavano tali caratteristiche, tutti sono risultati responsivi con ottimi risultati in termini di riduzione del dolore e della disabilità ed elevati punteggi al GROC.

Riassumendo i risultati di questo studio, è possibile affermare come la presenza di almeno 3 dei 4 fattori prognostici individuati consenta di prevedere una buona riuscita della manipolazione cervicale nei pazienti affetti da neck pain aspecifico.

Per quanto concerne lo studio di Ssavedra-Hernandéz et al. (39) i 5 fattori prognostici individuati vengono riassunti nella Tabella 5. Anche in questo caso, la probabilità pretest per un outcome favorevole è pari al 61,7%.

Qualora almeno 1 dei 5 fattori prognostici fosse presente, la probabilità di massimizzare il risultato della manipolazione cervicale sarebbe pari al 63,9% con una sensibilità del 96%, specificità del 16% e rapporto di verosimiglianza positivo pari a 1.2. Su 81 soggetti indagati, 48 sono risultati conformi a tali caratteristiche. Se almeno 2 dei 5 fattori prognostici fossero presenti, la probabilità di massimizzare il risultato della manipolazione cervicale sarebbe pari al 66% con una sensibilità del 84%, specificità del 29% e rapporto di verosimiglianza positivo di 1.2. Su 81 soggetti indagati, 42 sono risultati conformi a tali caratteristiche. Qualora almeno 3 dei 5 fattori prognostici fossero

presenti, la probabilità di massimizzare il risultato della manipolazione cervicale sarebbe pari al 70.7% con una sensibilità del 52%, specificità del 65% e rapporto di verosimiglianza positivo pari a 1.5. Su 81 soggetti indagati, 26 sono risultati conformi a tali caratteristiche. Se almeno 4 dei 5 fattori prognostici fossero presenti, la probabilità di massimizzare il risultato della manipolazione cervicale sarebbe pari al 75.4% con una sensibilità del 12%, specificità del 94% e rapporto di verosimiglianza positivo di 1.9. Su 81 soggetti indagati, 6 sono risultati conformi a tali caratteristiche. Qualora 5 dei 5 fattori prognostici fossero presenti, la probabilità di massimizzare il risultato della manipolazione cervicale sarebbe pari al 75.37% con una sensibilità del 29%, specificità del 98% e rapporto di verosimiglianza positivo pari a 1.9. Su 81 soggetti indagati, soltanto uno è risultato conforme a tali caratteristiche.

Considerando i risultati dello studio, ed in particolare i bassi valori del rapporto di verosimiglianza positivo, è possibile affermare che nessuna combinazione delle variabili modifica in maniera drastica la probabilità post test di avere un outcome favorevole per il risultato della manipolazione cervicale nei pazienti affetti da neck pain aspecifico.

I risultati di questi due studi vengono riportati graficamente nella Tabella 7 che segue.

Dal momento che viene individuato un unico fattore prognostico favorevole statisticamente significativo per tutti gli indicatori di successo della manipolazione cervicale, non è stato possibile stilare delle clinical prediction rule nello studio di Rubinstein et al. (40).

AUTORE / ANNO	COMBINAZIONE FATTORI PROGNOSTICI	RESPONDER	NON RESPONDER	SENSIBILITA'	SPECIFICITA'	LIKELYHOOD RATIO +	PROBABILITA' POST-TEST
Puentedura et al. 2012	4 positivi	16	0	0.50 (0.31, 0.68)	1.00 (0.91, 1.00)	Infinite (3.2, infinite)	100% (67%, 100%)
	3 positivi	10	3	0.81 (0.63, 0.92)	0.94 (0.82, 0.98)	13.5 (4.5, 41.1)	90% (74%, 96%)
	2 positivi	6	12	1.00 (0.87, 1.00)	0.70 (0.55, 0.82)	3.3 (2.1, 4.9)	68% (58%, 76%)
	1 positivo	0	27	1.00 (0.87, 1.00)	0.16 (0.08, 0.30)	1.2 (1.0, 1.4)	43% (40%, 46%)
Ssavedra-Hernandéz et al. 2011	5 positivi	1	80	0.29 (0.03-0.13)	0.98 (0.91-0.99)	1.9 (0.08-44.8)	75.37%
	4 positivi	6	75	0.12 (0.05-0.25)	0.94 (0.77-0.99)	1.9 (0.40-8.6)	75.4%
	3 positivi	26	55	0.52 (0.38-0.66)	0.65 (0.45-0.80)	1.5 (0.85-2.5)	70.7%
	2 positivi	42	39	0.84 (0.70-0.92)	0.29 (0.15-0.48)	1.2 (0.92-1.5)	66%
	1 positivo	48	33	0.96 (0.85-0.99)	0.16 (0.06-0.34)	1.1 (0.97-1.3)	63.9%

TABELLA 7. Combinazione dei fattori prognostici (95%)

4. DISCUSSIONE

Al termine del processo di ricerca è stato possibile analizzare pochi studi compatibili con i criteri di inclusione precedentemente esposti. Tale riscontro è ascrivibile al fatto che, sebbene l'efficacia delle HVLA cervicali sia ben documentata (25) (27) così come i limitati potenziali eventi avversi (21) (22), i clinici preferiscano utilizzare le HVLA toraciche per la popolazione affetta da neck pain aspecifico (47).

Altri due studi (48) (49) hanno indagato la presenza di fattori prognostici per l'esecuzione di HVLA cervicali nei pazienti affetti da neck pain; tuttavia, non sono stati inclusi in quanto la popolazione inclusa non è conforme ai criteri di inclusione.

Nello studio di Tseng et al. (48) vengono individuati 6 fattori prognostici positivi quali: la presenza di un punteggio della NDI iniziale inferiore a 11.5, la presenza di sintomi bilaterali, l'esecuzione di un lavoro sedentario inferiore a 5 ore giornaliere, la percezione di benessere durante i movimenti cervicali, la sensazione di non avere peggioramenti durante l'estensione cervicale e la diagnosi di spondilosi in assenza di radicolopatia. Se almeno 3 su 6 di questi attributi sono presenti (SN 0,43; SP 0,78; LR+ 1,93) la probabilità di avere il massimo risultato dalle HVLA è pari al 74%. Se almeno 4 su 6 di questi attributi sono presenti (SN 0,40; SP 0,93; LR+ 5,33) la probabilità di avere il massimo risultato dalle HVLA è pari al 89%. Se almeno 5 su 6 di questi attributi sono presenti (SN 0,07; SP 1,00; LR+ inf) la probabilità di avere il massimo risultato dalle HVLA è pari al 100%. Tuttavia, non è stato possibile includere tale studio dal momento che prende in considerazione una popolazione con diagnosi di spondilosi con e senza radicolopatia, ernia discale del rachide cervicale, sindromi miofasciali e cefalea cervicogenica.

Anche nello studio di Thiel et al. (49) vengono analizzati 6 fattori prognostici positivi: la presenza di dolore cervicale; dolore alla spalla e/o al braccio; riduzione del movimento; rigidità percepita a livello del collo, della spalla e/o del braccio; mal di testa; dolore del rachide cervicale alto e/o medio; nessuno o soltanto uno dei sintomi precedenti. Se almeno 2 su 6 di questi attributi sono presenti (SN 0,34; SP 0,87; LR+ 2,60) la probabilità di avere il massimo risultato dalle HVLA è pari al 85%. Se almeno 3 su 6 di questi attributi sono presenti (SN 0,23; SP 0,95; LR+ 4,30) la probabilità di avere il massimo risultato dalle HVLA è pari al 90%. Se almeno 4 su 6 di questi attributi sono presenti (SN 0,09; SP 0,99; LR+ 6,25) la probabilità di avere il massimo risultato dalle HVLA è pari al 94%. Con la presenza di 5 o 6 fattori prognostici la probabilità post-test si riduce rispetto alle combinazioni precedenti.

Tuttavia, dal momento che non viene eseguito un esame neurologico che consenta di escludere con certezza l'origine radicolopatica del dolore riferito agli arti superiori e vengono inclusi pazienti con fotofobia, fonofobia, tinnito, non è possibile affermare con certezza che siano esclusivamente pazienti con un neck pain aspecifico, pertanto tale studio è stato escluso.

Per quanto concerne i risultati emersi dall'analisi degli studi inclusi, è possibile affermare come vengano individuati diversi fattori prognostici tra i vari articoli e che l'accuratezza diagnostica della combinazione degli stessi soltanto in un caso (38) modifica in modo significativo la probabilità post-test del successo della manipolazione cervicale. Vengono discussi di seguito i risultati di ogni studio.

Come è stato eseguito in altri studi che hanno indagato l'efficacia delle CPR (41)(31)(50)(51), Puentedura et al. (38) si sono focalizzati sul LR+ al fine di identificare i pazienti con neck pain che potessero beneficiare delle HVLA cervicali. Il LR+ viene considerato il valore statistico maggiormente valido per valutare un cambiamento nella probabilità che il paziente possa avere degli outcome migliori sulla base di risultati positivi ai test (52). In questo studio sono state sviluppate delle CPR che massimizzano il LR+ (13.5) per identificare i pazienti con cervicalgia che potrebbero rispondere in modo rapido e positivo alle HVLA del rachide cervicale medio. Alla luce dei risultati emersi, un paziente con neck pain che presenta almeno 3 dei 4 fattori riscontrati trattato con HVLA cervicale presenta un aumento della probabilità di successo pre-test pari a 39% al 90% post-test.
In altri studi presenti in letteratura, una minore durata dei sintomi è stato valutato come il fattore prognostico con il LR+ elevato (6.4) nell'identificare i pazienti con neck pain che beneficiano di una HVLA toracica (41) e nei pazienti con low back pain che beneficiano di una HVLA lombare (LR+ 4.39) (31). Bisogna considerare, inoltre, che diversi studi mostrano come i pazienti che ricevono un trattamento fisioterapico subito dopo l'inizio della problematica muscoloscheletrica hanno una prognosi migliore rispetto a quelli che ritardano il trattamento (53)(54)(55). Sebbene in questo studio la durata dei sintomi inferiore a 38 giorni presenti un LR+ elevato (6.0), non è il fattore prognostico con il valore maggiore.
La differenza del ROM in rotazione cervicale di 10° tra i due lati è il fattore prognostico con il LR+ più elevato (6.8). Tale risultato potrebbe essere riconducibile agli effetti biomeccanici delle HVLA riguardanti il recupero del ROM (14). La scelta del movimento di rotazione deriva dall'artrocinematica del rachide cervicale e dalle possibilità di misurazione di questo parametro. E' stato ampiamente studiato come nel rachide cervicale inferiore (C3-C7) il movimento di rotazione

e di flessione laterale siano accoppiati omolateralmente (56)(57). In questo articolo, viene indagata la rotazione cervicale in quanto più facilmente misurabile. A tal proposito, considerando il cut-off alla curva ROC la misurazione della rotazione cervicale presenta un errore standard di misura di 5.5 mentre la flessione laterale di 7.0 (58).

Sebbene l'affidabilità della palpazione a livello del distretto cervicale risulti discutibile (59)(60), il suo impiego nella riproduzione del sintomo doloroso è rilevante (59) e viene individuato come fattore prognostico con un LR+ pari a 1.8. Bisogna inoltre considerare che i pazienti che non presentano un dolore riproducibile alla palpazione o ai test di provocazione potrebbero appartenere ad un sottogruppo di soggetti con dolore muscolare cronico o con fenomeni di sensibilizzazione centrale. Infatti, in questi casi è presente un dolore diffuso e difficilmente localizzabile (61)(62). Pertanto, è improbabile che questi soggetti possono trarre beneficio dalla sola manipolazione cervicale che non può essere impiegata come unica strategia per trattare una sintomatologia determinata da meccanismi di sensibilizzazione centrale.

Le aspettative positive in merito all'efficacia delle HVLA rappresentano l'ultimo fattore prognostico considerato nelle CPR con un LR+ pari a 2.0. Questo parametro viene ampiamente documentato in letteratura e viene citato tra i fattori placebo che possono massimizzare l'efficacia di un trattamento nella riduzione del dolore (63)(64).

Puentedura et al. (38) individuano come prima criticità del loro lavoro la presenza dell'esercizio terapeutico focalizzato sul recupero del ROM del rachide cervicale combinato alle HVLA del medesimo distretto come possibile fattore di confondimento. Tuttavia, bisogna considerare come tale strategia terapeutica sia ampiamente impiegata nella pratica clinica e sia già stata validata per altre CPR inerenti l'impiego delle HVLA per il low back pain (31). Secondariamente, la distribuzione dei pazienti non è equa tra i 4 siti di reclutamento (51% Madrid; 32% Las Vegas; 11% Aurora; 6% Overland Park). Non è presente, inoltre, un gruppo di controllo e, conseguentemente, non è possibile stabilire se le CPR modifichino la prognosi grazie al trattamento o al semplice trascorrere del tempo (65)(66).

Nello studio Ssavedra-Hernandéz et al. (39) sono stati individuati 5 fattori prognostici e, come nello studio precedente (38), si è considerato prevalentemente il LR+ per comprendere l'affidabilità dei singoli parametri e delle CPR. Se almeno 4 su 5 di questi indicatori sono presenti il LR+ è pari a 1.9 e la probabilità post-test di avere successo con la manipolazione cervicale sale dal 61.7% al 75.4%. Se tutte e 5 le variabili analizzate sono presenti il LR+ e la probabilità post-test mantengono i medesimi

valori. Gli autori affermano che, sebbene siano state individuate delle variabili che possono essere utilizzate come predittori, la combinazione delle stesse non modifica in modo sostanziale la probabilità post-test.

L'elevata intensità del dolore è stata individuata come fattore prognostico in quanto la popolazione che presenta una sintomatologia algica severa presenta miglioramenti più rapidi se trattata con interventi appropriati oppure un recupero spontaneo (67).

La restrizione del ROM cervicale in estensione potrebbe essere giustificata nei pazienti affetti da cervicalgia in quanto è frequente riscontrare in questa popolazione un'alterata biomeccanica della giunzione cervico-toracica (68)(69).

Tale affermazione viene ulteriormente accreditata dall'analisi del terzo fattore, ovvero l'ipomobilità riscontrata a livello di T1, la cui analisi è stata impiegata nello studio di Dunning et al. come discriminante per sottoporre il paziente ad HVLA (70). Bisogna tuttavia tenere ben presente non solo gli effetti biomeccanici ma anche quelli neurofisiologici delle manipolazioni che inducono ipoalgesia e l'incremento delle soglie dolorose pressorie a livello del rachide cervicale (71)(72).

La presenza di ULTT negativo indica come l'assenza di sintomi neurologici consenta un recupero più rapido rispetto a coloro che soffrono di dolore a livello degli arti superiori. Questo coincide con i risultati dello studio di Tseng et al. (48), che afferma come i pazienti senza radicolopatia cervicale presentino un outcome migliore alla HVLA in tale distretto.

Le motivazioni per cui il sesso femminile rappresenti un fattore prognostico positivo rimangono dubbie. A tal proposito, è stato dimostrato come il sesso non sia correlato come un indicatore predittivo (73) e che nei pazienti affetti WAD, il sesso maschile è stato individuato come fattore associato ad uno scarso recupero (74).

Come nello studio analizzato in precedenza (38), anche Ssavedra-Hernandéz et al. (39) evidenziano la mancanza un gruppo di controllo che consenta di affermare con certezza il successo delle CPR e l'efficacia del trattamento per cui sono state esaminate. Inoltre, i dati per valutare il successo delle HVLA cervicali hanno dei follow up esclusivamente nel breve termine e quindi non si hanno informazioni in merito all'evoluzione della sintomatologia per un periodo di tempo superiore a 4 giorni. Infine, la numerosità campionaria risulta ridotta. Infatti, dall'analisi multivariata del campione emerge come siano necessari almeno 50 soggetti per la prima variabile indipendente e 8 per le seguenti.

Rubinstein et al. (40) analizzano 14 fattori prognostici, indagando per ciascuno di essi il CR, l'OR e il p value in termini di intensità del dolore, disabilità e recupero percepito.

Sebbene i parametri indagati siano numerosi, soltanto il numero di giorni inferiore a 30 con dolore cervicale presenta risultati significativi per tutti gli indicatori di successo della HVLA. Questo dato è conforme con altri studi presenti in letteratura che individuano nella durata della sintomatologia algica un consistente fattore prognostico per gli outcome di diversi disturbi muscoloscheletrici (67)(75)(76)(77).

Altri studi precedentemente pubblicato individuano in alcune variabili delle variabili indagate una correlazione con una prognosi negativa: lunga durata del dolore cervicale (78)(79), elevata intensità del dolore cervicale (80), episodi precedenti di neck pain (78)(79)(80), dolore notturno (79), dolore irradiato (79), elevata intensità di cefalea (79), scarse aspettative in merito all'efficacia del trattamento (78) e uno scarso livello di salute generale (78). Uno studio ha sottolineato come l'assenza di un impiego lavorativo costituisca un fattore prognostico negativo per cervicalgia persistente ad un anno (73).

Bisogna sottolineare che la maggior parte degli studi inerenti questa tematica ha analizzato tali fattori come prognostici negativi in termini di durata della patologia, mentre nello studio incluso vengono considerati come positivi in termini di riuscita della manipolazione cervicale. L'interpretazione dei risultati deve quindi avvenire con molta attenzione in quanto non è stata valutata un'ipotesi a priori ed è stata svolta un'analisi di molti fattori con outcome diversi. Pertanto, è molto probabile trovare dei risultati contradditori soprattutto per quei parametri riscontrati come significativi soltanto in uno dei tre indicatori di successo della manipolazione.

A tal proposito sembrerebbe controintuitivo che i pazienti con dolore mattutino o con uno scarso stato di salute generale presentino risultati migliori in termini di riduzione del dolore cervicale. È possibile interpretare tale dato considerando che questi soggetti presentano un'iniziale intensità di dolore iniziale rispetto al resto della popolazione ed è quindi verosimile che una riduzione del sintomo si verifichi più facilmente con il trattamento o con il semplice passare del tempo.

I principali limiti individuati in questo studio (40) sono la mancanza di una corretta classificazione del recupero percepito, la mancanza di un'ipotesi di confronto e di un gruppo di controllo. Per quanto concerne il primo aspetto, tale indicatore viene valutato con una scala composta da 6 punti ma in seguito l'analisi dei risultati avviene in modo dicotomico in termini di recupero avvenuto o meno. Secondariamente non viene esplicitata un'ipotesi test ma si cerca semplicemente di identificare dei fattori prognostici: tale condizione può portare a conclusioni contraddittorie

nell'analisi dei risultati. Infine, l'assenza di un gruppo di controllo potrebbe limitare l'interpretazione dei dati in quanto non è possibile escludere un recupero spontaneo. Tuttavia, gli autori giustificano questa scelta sottolineando come in letteratura ci sia ampio consenso sul fatto che le manipolazioni nei soggetti con neck pain siano più efficaci della storia naturale e del placebo (81)(82). Tale dato viene confermato anche dalla letteratura più recente (27) (83).

4.1 LIMITI DELLA REVISIONE

Sono stati riscontrati diversi limiti nella conduzione della presente revisione. In prima istanza, la selezione degli studi non è stata eseguita in cieco e il numero di database interrogati risulta ristretto. Considerando invece le criticità degli studi inclusi, risulta doveroso segnalare il ridotto numero di lavori indagati, la ridotta numerosità campionare e l'eterogeneità degli stessi per diversi aspetti. Infatti, gli articoli inclusi nella revisione indagano tutti fattori prognostici differenti, non impiegano esclusivamente HVLA cervicali, non presentano gruppi di controllo e riportano solo risultati nel breve termine.

5. CONCLUSIONI

Nei soggetti che soffrono di neck pain aspecifico e che possono beneficiare delle manipolazioni del rachide cervicale, sono stati individuati dei fattori prognostici e delle CPR che massimizzano l'efficacia dell'interventi in termini di riduzione del dolore e della disabilità e miglioramento del recupero percepito.

Nello studio di Puentedura et al. (38) sono stati individuati 4 indicatori di successo delle HVLA combinate ad esercizi per il miglioramento del ROM cervicale: la durata dei sintomi inferiori a 38 giorni, aspettative positive in merito all'efficacia del trattamento, differenza di ROM in rotazione cervicale tra i due lati di 10° o maggiore e dolore agli springing test del rachide cervicale medio. Se almeno 3 di questi parametri sono presenti (LR+ 13.5) la probabilità di avere un risultato favorevole a seguito di una manipolazione del rachide cervicale passa dal 39% al 90%.
Per quanto concerne lo studio di Ssavedra-Hernandéz et al. (39) i seguenti fattori prognostici di successo delle HVLA: intensità del dolore maggiore di 4.5/10 alla NPRS, ROM in estensione cervicale inferiore a 46°, ipomobilità di T1, ULTT negativo e il sesso femminile. Se almeno 4 su 5 di questi parametri sono presenti (LR+ 1.9) la probabilità di avere un risultato favorevole a seguito di una manipolazione del rachide cervicale passa dal 61.7% al 86.3%. Tuttavia, gli autori affermano come nessuna combinazione di queste variabili sia in grado di incrementare drasticamente la probabilità post test.
Sebbene siano stati indagati 29 fattori prognostici, nello studio di Rubinstein et al. (40) soltanto la durata del dolore inferiore a 30 giorni all'anno è risultato un indicatore di successo delle HVLA in tutti gli outcome.

È possibile notare come la breve durata della sintomatologia algica, inferiore a 38 giorni (38) e a 30 giorni (40), e la valutazione del ROM cervicale, in rotazione (38) e in estensione (39) siano gli unici fattori in comune tra gli studi inclusi nella revisione. Inoltre, gli altri indicatori indagati sono molto eterogenei tra i pochi studi presenti in letteratura. Tutte le CPR e i fattori esposti sono dati preliminari che necessitano di essere somministrati ad un campione più ampio e di un processo di validazione al fine di trovare degli strumenti affidabili da impiegare nella clinica. Risultano pertanto necessari ulteriori studi con una maggiore numerosità campionaria, con delle CPR di riferimento e con una maggiore omogeneità nella scelta dei fattori prognostici.

Alla luce dei risultati emersi dai vari studi è possibile sostenere come la gestione dei pazienti con neck pain aspecifico sia imprescindibile da un accurato colloquio anamnestico e da un attento esame obiettivo che indaghino tutte le informazioni necessarie al fine di escludere red flags, sia per il trattamento fisioterapico che nella somministrazione delle HVLA, individuare la tipologia di cervicalgia e gli impairment. Solo in seguito all'esecuzione di questi processi fondamentali, sarà possibile integrare i dati ottenuti, le evidenze della letteratura, le preferenze del paziente e l'esperienza derivante dalla pratica clinica del fisioterapista con i fattori prognostici e le CPR analizzati in questa revisione come strumento ulteriore per guidare il clinico nella scelta più appropriata per il trattamento da eseguire.

BIBLIOGRAFIA

1. Verhagen AP. Physiotherapy management of neck pain. J Physiother. 2021 Jan;67(1):5–11.

2. Haldeman S, Carroll L, Cassidy JD, Schubert J, Nygren A, Bone and Joint Decade 2000-2010 Task Force on Neck Pain and Its Associated Disorders. The Bone and Joint Decade 2000-2010 Task Force on Neck Pain and Its Associated Disorders: executive summary. Spine. 2008 Feb 15;33(4 Suppl):S5-7.

3. Kazeminasab S, Nejadghaderi SA, Amiri P, Pourfathi H, Araj-Khodaei M, Sullman MJM, et al. Neck pain: global epidemiology, trends and risk factors. BMC Musculoskelet Disord. 2022 Jan 3;23(1):26.

4. Cohen SP, Hooten WM. Advances in the diagnosis and management of neck pain. BMJ. 2017 Aug 14;358:j3221.

5. Kim R, Wiest C, Clark K, Cook C, Horn M. Identifying risk factors for first-episode neck pain: A systematic review. Musculoskelet Sci Pract. 2018 Feb;33:77–83.

6. Kääriä S, Laaksonen M, Rahkonen O, Lahelma E, Leino-Arjas P. Risk factors of chronic neck pain: a prospective study among middle-aged employees. Eur J Pain Lond Engl. 2012 Jul;16(6):911–20.

7. Hidalgo B, Hall T, Bossert J, Dugeny A, Cagnie B, Pitance L. The efficacy of manual therapy and exercise for treating non-specific neck pain: A systematic review. J Back Musculoskelet Rehabil. 2017 Nov 6;30(6):1149–69.

8. Blanpied PR, Gross AR, Elliott JM, Devaney LL, Clewley D, Walton DM, et al. Neck Pain: Revision 2017. J Orthop Sports Phys Ther. 2017 Jul;47(7):A1–83.

9. Popescu A, Lee H. Neck Pain and Lower Back Pain. Med Clin North Am. 2020 Mar;104(2):279–92.

10. Dewitte V, De Pauw R, Danneels L, Bouche K, Roets A, Cagnie B. The interrater reliability of a pain mechanisms-based classification for patients with nonspecific neck pain. Braz J Phys Ther. 2019 Oct;23(5):437–47.

11. Fandim JV, Nitzsche R, Michaleff ZA, Pena Costa LO, Saragiotto B. The contemporary management of neck pain in adults. Pain Manag. 2021 Jan;11(1):75–87.

12. Evans DW, Lucas N. What is 'manipulation'? A reappraisal. Man Ther. 2010 Jun;15(3):286–91.

13. Brodeur R. The audible release associated with joint manipulation. J Manipulative Physiol Ther. 1995 Apr;18(3):155–64.

14. Cramer GD, Cambron J, Cantu JA, Dexheimer JM, Pocius JD, Gregerson D, et al. Magnetic resonance imaging zygapophyseal joint space changes (gapping) in low back pain patients following spinal manipulation and side-posture positioning: a randomized controlled mechanisms trial with blinding. J Manipulative Physiol Ther. 2013 May;36(4):203–17.

15. Campbell BD, Snodgrass SJ. The effects of thoracic manipulation on posteroanterior spinal stiffness. J Orthop Sports Phys Ther. 2010 Nov;40(11):685–93.

16. Bialosky JE, Bishop MD, Price DD, Robinson ME, George SZ. The mechanisms of manual therapy in the treatment of musculoskeletal pain: a comprehensive model. Man Ther. 2009 Oct;14(5):531–8.

17. Pickar JG. Neurophysiological effects of spinal manipulation. Spine J Off J North Am Spine Soc. 2002 Oct;2(5):357–71.

18. Bialosky JE, Bishop MD, George SZ. Regional interdependence: a musculoskeletal examination model whose time has come. J Orthop Sports Phys Ther. 2008 Mar;38(3):159–60; author reply 160.

19. Gyer G, Michael J, Inklebarger J, Tedla JS. Spinal manipulation therapy: Is it all about the brain? A current review of the neurophysiological effects of manipulation. J Integr Med. 2019 Sep;17(5):328–37.

20. Bialosky JE, Beneciuk JM, Bishop MD, Coronado RA, Penza CW, Simon CB, et al. Unraveling the Mechanisms of Manual Therapy: Modeling an Approach. J Orthop Sports Phys Ther. 2018 Jan;48(1):8–18.

21. Moser N, Mior S, Noseworthy M, Côté P, Wells G, Behr M, et al. Effect of cervical manipulation on vertebral artery and cerebral haemodynamics in patients with chronic neck pain: a crossover randomised controlled trial. BMJ Open. 2019 May 28;9(5):e025219.

22. Kerry R, Taylor AJ, Mitchell J, McCarthy C. Cervical arterial dysfunction and manual therapy: a critical literature review to inform professional practice. Man Ther. 2008 Aug;13(4):278–88.

23. Carlesso LC, Gross AR, Santaguida PL, Burnie S, Voth S, Sadi J. Adverse events associated with the use of cervical manipulation and mobilization for the treatment of neck pain in adults: a systematic review. Man Ther. 2010 Oct;15(5):434–44.

24. Kranenburg HA, Schmitt MA, Puentedura EJ, Luijckx GJ, van der Schans CP. Adverse events associated with the use of cervical spine manipulation or mobilization and patient characteristics: A systematic review. Musculoskelet Sci Pract. 2017 Apr;28:32–8.

25. Rubinstein SM, de Zoete A, van Middelkoop M, Assendelft WJJ, de Boer MR, van Tulder MW.

Benefits and harms of spinal manipulative therapy for the treatment of chronic low back pain: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ. 2019 Mar 13;364:l689.

26. Puentedura EJ, March J, Anders J, Perez A, Landers MR, Wallmann HW, et al. Safety of cervical spine manipulation: are adverse events preventable and are manipulations being performed appropriately? A review of 134 case reports. J Man Manip Ther. 2012 May;20(2):66–74.

27. Chaibi A, Stavem K, Russell MB. Spinal Manipulative Therapy for Acute Neck Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. J Clin Med. 2021 Oct 28;10(21):5011.

28. Masaracchio M, Kirker K, States R, Hanney WJ, Liu X, Kolber M. Thoracic spine manipulation for the management of mechanical neck pain: A systematic review and meta-analysis. PloS One. 2019;14(2):e0211877.

29. Gross A, Langevin P, Burnie SJ, Bédard-Brochu MS, Empey B, Dugas E, et al. Manipulation and mobilisation for neck pain contrasted against an inactive control or another active treatment. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Sep 23;(9):CD004249.

30. Cleland JA, Childs JD, Fritz JM, Whitman JM, Eberhart SL. Development of a clinical prediction rule for guiding treatment of a subgroup of patients with neck pain: use of thoracic spine manipulation, exercise, and patient education. Phys Ther. 2007 Jan;87(1):9–23.

31. Flynn T, Fritz J, Whitman J, Wainner R, Magel J, Rendeiro D, et al. A clinical prediction rule for classifying patients with low back pain who demonstrate short-term improvement with spinal manipulation. Spine. 2002 Dec 15;27(24):2835–43.

32. Cleland JA, Mintken PE, Carpenter K, Fritz JM, Glynn P, Whitman J, et al. Examination of a clinical prediction rule to identify patients with neck pain likely to benefit from thoracic spine thrust manipulation and a general cervical range of motion exercise: multi-center randomized clinical trial. Phys Ther. 2010 Sep;90(9):1239–50.

33. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. J Clin Epidemiol. 2021 Jun;134:178–89.

34. Whiting PF, Rutjes AWS, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. Ann Intern Med. 2011 Oct 18;155(8):529–36.

35. Grooten WJA, Tseli E, Äng BO, Boersma K, Stålnacke BM, Gerdle B, et al. Elaborating on the assessment of the risk of bias in prognostic studies in pain rehabilitation using QUIPS—aspects of

interrater agreement. Diagn Progn Res. 2019 Mar 7;3(1):5.

36. Haskins R, Osmotherly PG, Rivett DA. Validation and impact analysis of prognostic clinical prediction rules for low back pain is needed: a systematic review. J Clin Epidemiol. 2015 Jul 1;68(7):821–32.

37. McGinn TG, Guyatt GH, Wyer PC, Naylor CD, Stiell IG, Richardson WS. Users' guides to the medical literature: XXII: how to use articles about clinical decision rules. Evidence-Based Medicine Working Group. JAMA. 2000 Jul 5;284(1):79–84.

38. Puentedura EJ, Cleland JA, Landers MR, Mintken PE, Louw A, Fernández-de-Las-Peñas C. Development of a clinical prediction rule to identify patients with neck pain likely to benefit from thrust joint manipulation to the cervical spine. J Orthop Sports Phys Ther. 2012 Jul;42(7):577–92.

39. Ssavedra-Hernández M, Castro-Sánchez AM, Fernández-de-las-Peñas C, Cleland JA, Ortega-Santiago R, Arroyo-Morales M. Predictors for Identifying Patients With Mechanical Neck Pain Who Are Likely to Achieve Short-Term Success With Manipulative Interventions Directed at the Cervical and Thoracic Spine. J Manipulative Physiol Ther. 2011 Mar;34(3):144–52.

40. Rubinstein SM, Knol DL, Leboeuf-Yde C, de Koekkoek TE, Pfeifle CE, van Tulder MW. Predictors of a favorable outcome in patients treated by chiropractors for neck pain. Spine. 2008 Jun 1;33(13):1451–8.

41. Cleland JA, Childs JD, Fritz JM, Whitman JM, Eberhart SL. Development of a Clinical Prediction Rule for Guiding Treatment of a Subgroup of Patients With Neck Pain: Use of Thoracic Spine Manipulation, Exercise, and Patient Education. Phys Ther. 2007 Jan 1;87(1):9–23.

42. Beurskens AJ, de Vet HC, Köke AJ, Lindeman E, van der Heijden GJ, Regtop W, et al. A patient-specific approach for measuring functional status in low back pain. J Manipulative Physiol Ther. 1999;22(3):144–8.

43. Feinstein AR. Clinimetric perspectives. J Chronic Dis. 1987;40(6):635–40.

44. Vernon H, Mior S. The Neck Disability Index: a study of reliability and validity. J Manipulative Physiol Ther. 1991 Sep;14(7):409–15.

45. MacDermid JC, Walton DM, Avery S, Blanchard A, Etruw E, McAlpine C, et al. Measurement properties of the neck disability index: a systematic review. J Orthop Sports Phys Ther. 2009 May;39(5):400–17.

46. Katz J, Melzack R. Measurement of pain. Surg Clin North Am. 1999 Apr;79(2):231–52.

47. Mourad F, Yousif MS, Maselli F, Pellicciari L, Meroni R, Dunning J, et al. Knowledge, beliefs, and attitudes of spinal manipulation: a cross-sectional survey of Italian physiotherapists. Chiropr

Man Ther. 2022 Sep 12;30(1):38.

48. Tseng YL, Wang WTJ, Chen WY, Hou TJ, Chen TC, Lieu FK. Predictors for the immediate responders to cervical manipulation in patients with neck pain. Man Ther. 2006 Nov;11(4):306–15.

49. Thiel HW, Bolton JE. Predictors for immediate and global responses to chiropractic manipulation of the cervical spine. J Manipulative Physiol Ther. 2008 Mar;31(3):172–83.

50. Hicks GE, Fritz JM, Delitto A, McGill SM. Preliminary development of a clinical prediction rule for determining which patients with low back pain will respond to a stabilization exercise program. Arch Phys Med Rehabil. 2005 Sep;86(9):1753–62.

51. Mintken PE, Cleland JA, Carpenter KJ, Bieniek ML, Keirns M, Whitman JM. Some factors predict successful short-term outcomes in individuals with shoulder pain receiving cervicothoracic manipulation: a single-arm trial. Phys Ther. 2010 Jan;90(1):26–42.

52. Jaeschke R, Guyatt GH, Sackett DL. Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. B. What are the results and will they help me in caring for my patients? The Evidence-Based Medicine Working Group. JAMA. 1994 Mar 2;271(9):703–7.

53. Puentedura EJ, Landers MR, Cleland JA, Mintken P, Huijbregts P, Fernandez-De-Las-Peñas C. Thoracic Spine Thrust Manipulation Versus Cervical Spine Thrust Manipulation in Patients With Acute Neck Pain : A Randomized Clinical Trial. J Orthop Sports Phys Ther. 2011 Apr;41(4):208–20.

54. Wand BM, Bird C, McAuley JH, Doré CJ, MacDowell M, De Souza LH. Early intervention for the management of acute low back pain: a single-blind randomized controlled trial of biopsychosocial education, manual therapy, and exercise. Spine. 2004 Nov 1;29(21):2350–6.

55. Campbell P, Pope R, Simas V, Canetti E, Schram B, Orr R. The Effects of Early Physiotherapy Treatment on Musculoskeletal Injury Outcomes in Military Personnel: A Narrative Review. Int J Environ Res Public Health. 2022 Oct 17;19(20):13416.

56. Bolton A, Moran RW, Standen C. An investigation into the side of joint cavitation associated with cervical spine manipulation. Int J Osteopath Med. 2007 Dec 1;10(4):88–96.

57. Panjabi MM, Crisco JJ, Vasavada A, Oda T, Cholewicki J, Nibu K, et al. Mechanical properties of the human cervical spine as shown by three-dimensional load-displacement curves. Spine. 2001 Dec 15;26(24):2692–700.

58. Cleland JA, Childs JD, Fritz JM, Whitman JM. Interrater Reliability of the History and Physical Examination in Patients With Mechanical Neck Pain. Arch Phys Med Rehabil. 2006 Oct 1;87(10):1388–95.

59. Hariharan KV, Timko MG, Bise CG, Sundaram M, Schneider MJ. Inter-examinerreliability

study of physical examination procedures to assess the cervical spine. Chiropr Man Ther. 2021 Jun 14;29(1):20.

60. van Trijffel E, Anderegg Q, Bossuyt PMM, Lucas C. Inter-examiner reliability of passive assessment of intervertebral motion in the cervical and lumbar spine: a systematic review. Man Ther. 2005 Nov;10(4):256–69.

61. Scott D, Jull G, Sterling M. Widespread sensory hypersensitivity is a feature of chronic whiplash-associated disorder but not chronic idiopathic neck pain. Clin J Pain. 2005;21(2):175–81.

62. Woolf CJ. Central Sensitization: Uncovering the Relation between Pain and Plasticity. Anesthesiology. 2007 Apr 1;106(4):864–7.

63. Vase L, Petersen GL, Riley JLI, Price DD. Factors contributing to large analgesic effects in placebo mechanism studies conducted between 2002 and 2007. PAIN. 2009 Sep;145(1):36.

64. Gallego-Sendarrubias GM, Voogt L, Arias-Buría JL, Bialosky J, Fernández-de-Las-Peñas C. Can Patient Expectations Modulate the Short-Term Effects of Dry Needling on Sensitivity Outcomes in Patients with Mechanical Neck Pain? A Randomized Clinical Trial. Pain Med Malden Mass. 2022 May 4;23(5):965–76.

65. Hancock M, Herbert RD, Maher CG. A Guide to Interpretation of Studies Investigating Subgroups of Responders to Physical Therapy Interventions. Phys Ther. 2009 Jul 1;89(7):698–704.

66. Beattie P, Nelson R. Clinical prediction rules: what are they and what do they tell us? Aust J Physiother. 2006;52(3):157–63.

67. Bot SDM, van der Waal JM, Terwee CB, van der Windt DAWM, Scholten RJPM, Bouter LM, et al. Predictors of outcome in neck and shoulder symptoms: a cohort study in general practice. Spine. 2005 Aug 15;30(16):E459-470.

68. Norlander S, Gustavsson BA, Lindell J, Nordgren B. Reduced mobility in the cervico-thoracic motion segment--a risk factor for musculoskeletal neck-shoulder pain: a two-year prospective follow-up study. Scand J Rehabil Med. 1997 Sep;29(3):167–74.

69. Moustafa IM, Shousha TM, Walton LM, Raigangar V, Harrison DE. Reduction of Thoracic Hyper-Kyphosis Improves Short and Long Term Outcomes in Patients with Chronic Nonspecific Neck Pain: A Randomized Controlled Trial. J Clin Med. 2022 Oct 13;11(20):6028.

70. Dunning J, Mourad F, Giovannico G, Maselli F, Perreault T, Fernández-de-Las-Peñas C. Changes in shoulder pain and disability after thrust manipulation in subjects presenting with second and third rib syndrome. J Manipulative Physiol Ther. 2015;38(6):382–94.

71. Fernández-de-Las-Peñas C, Alonso-Blanco C, Cleland JA, Rodríguez-Blanco C, Alburquerque-

Sendín F. Changes in pressure pain thresholds over C5-C6 zygapophyseal joint after a cervicothoracic junction manipulation in healthy subjects. J Manipulative Physiol Ther. 2008 Jun;31(5):332–7.

72. Honoré M, Leboeuf-Yde C, Gagey O, Wedderkopp N. How big is the effect of spinal manipulation on the pressure pain threshold and for how long does it last? - secondary analysis of data from a systematic review. Chiropr Man Ther. 2019;27:22.

73. Hill J, Lewis M, Papageorgiou AC, Dziedzic K, Croft P. Predicting persistent neck pain: a 1-year follow-up of a population cohort. Spine. 2004 Aug 1;29(15):1648–54.

74. Ozegovic D, Carroll LJ, Cassidy JD. Factors associated with recovery expectations following vehicle collision: a population-based study. J Rehabil Med. 2010 Jan;42(1):66–73.

75. Walsh ME, French HP, Wallace E, Madden S, King P, Fahey T, et al. Existing validated clinical prediction rules for predicting response to physiotherapy interventions for musculoskeletal conditions have limited clinical value: A systematic review. J Clin Epidemiol. 2021 Jul;135:90–102.

76. T K, Dawm van der W, Jpa B, Jwr T, Y V, Lm B, et al. Clinical prediction rules for the prognosis of shoulder pain in general practice. Pain [Internet]. 2006 Feb [cited 2023 Apr 13];120(3). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16426760/

77. Ø H, M O, I M, B N, M L. Predictors for outcome in acute lateral epicondylitis. BMC Musculoskelet Disord [Internet]. 2019 Aug 17 [cited 2023 Apr 13];20(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31421668/

78. G K, E S, B O. Prognostic factors for perceived pain and function at one-year follow-up in primary care patients with neck pain. Disabil Rehabil [Internet]. 2002 Oct 5 [cited 2023 Apr 13];24(7). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12022786/

79. Jl H, Hcw de V, Jwr T, Wljm D, D van der W, Bw K, et al. Prognostic factors for neck pain in general practice. Pain [Internet]. 2004 Aug [cited 2023 Apr 13];110(3). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15288404/

80. Jaj B, Bw K, Lm B. The clinical course and prognostic factors of non-specific neck pain: a systematic review. Pain [Internet]. 1998 Jul [cited 2023 Apr 13];77(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9755013/

81. Bronfort G, Haas M, Evans RL, Bouter LM. Efficacy of spinal manipulation and mobilization for low back pain and neck pain: a systematic review and best evidence synthesis. Spine J Off J North Am Spine Soc. 2004 Jun;4(3):335–56.

82. Vernon H, Humphreys K, Hagino C. Chronic mechanical neck pain in adults treated by manual therapy: a systematic review of change scores in randomized clinical trials. J Manipulative Physiol

Ther. 2007;30(3):215–27.

83. Tsegay GS, Gebregergs GB, Weleslassie GG, Hailemariam TT. Effectiveness of Thoracic Spine Manipulation on the Management of Neck Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Control Trials. J Pain Res. 2023;16:597–609.