



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI
DI GENOVA



Università degli Studi di Genova

Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche

Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno-Infantili

Master in Riabilitazione dei Disordini Muscoloscheletrici

A.A 2014/2015

Campus Universitario di Savona

Effetti avversi delle manipolazioni vertebrali: revisione della letteratura

Candidato:

Alessandro Maselli

Relatore:

Marco Minacci

Indice

<i>Abstract</i>	pg. 1
<i>1. Introduzione (Stefano Doronzio e Alessandro Maselli)</i>	pg. 2
<i>2. Classificazione (Alessandro Maselli e Stefano Doronzio)</i>	pg. 7
<i>3. Materiali e metodi (Alessandro Maselli e Stefano Doronzio)</i>	pg. 8
<i>4. Risultati (Stefano Doronzio e Alessandro Maselli)</i>	pg. 9
<i>5. Discussione (Alessandro Maselli e Stefano Doronzio)</i>	pg. 26
<i>-5.1 Effetti avversi maggiori</i>	pg. 26
<i>-5.2 Effetti avversi moderati</i>	pg. 30
<i>-5.3 Effetti avversi minori</i>	pg.31
<i>6. Conclusioni (Stefano Doronzio e Alessandro Maselli)</i>	pg.33
<i>7. Acknowledgments</i>	pg. 34
<i>8. Bibliografia</i>	pg. 35

ABSTRACT

Introduzione e obiettivi: Gli effetti avversi delle manipolazioni vertebrali sono un argomento tuttora dibattuto in letteratura. Questo studio ha come obiettivo revisionare in maniera critica la letteratura riguardante l'argomento e proporre una classificazione di questi effetti avversi.

Materiali e metodi: la ricerca è terminata il 06/10/2015 ed è stata effettuata tramite due motori di ricerca: PubMed e Scopus. Per entrambi è stata utilizzata la stessa stringa di ricerca: ("high velocity thrust" or "high velocity low amplitude thrust" or "spinal manipulation") and ("side effects" or "adverse events" or injuries or damages or incidents or accidents).

Limiti impostati: studi riguardanti solo umani, in lingua italiana o inglese, pubblicati dal 1995.

Criteri di inclusione: studi prospettici e retrospettici che indagano gli effetti collaterali delle manipolazioni lombari, toraciche e cervicali.

Criteri di esclusione: studi che non indagano quanto sopra e che utilizzano mobilizzazioni o esercizi, che non rispondono ai disegni di studio scelti e che non sono su umani.

Risultati: sono stati selezionati da PubMed e Scopus rispettivamente 261 e 190 articoli. Di questi sono stati esclusi 193 articoli off topic, 168 perché erano altri disegni di studio, 79 ripetizioni fra i due motori di ricerca, 1 non effettuato su umani, 1 in lingua tedesca. Sono stati reperiti 9 articoli che soddisfacevano i criteri di inclusione ed a questi sono stati aggiunti altri 4 articoli tramite cross referencing, per un totale di 13 articoli.

Conclusioni: Gli eventi avversi minori sembrano essere relativamente frequenti e caratterizzati da un decorso benigno. Gli eventi avversi maggiori, invece, sono risultati rari, ma, ad ora, non è possibile stimare un'incidenza condivisa che permetta di definire con certezza il rapporto rischio/ beneficio della pratica.

1. Introduzione

L'High Velocity Thrust Thecniques (HVLA) può essere definita: "esecuzione di un movimento rapido di bassa ampiezza e forza, eseguito sotto controllo assoluto del terapeuta, che può eccedere il ROM fisiologico e che può essere accompagnato da crack udibile singolo o multiplo".^{1,2}

Le HVLA trovano indicazione per ridurre il dolore, aumentare il ROM, ridurre le lussazioni/sublussazioni, rompere le aderenze, indurre cambiamenti nell'attività neuromuscolare, nella sensibilità dolorifica, effetti a distanza in distretti correlati al sito di manipolazione.^{3,4,5,6}

Una metanalisi che indaga l'efficacia delle manipolazioni nel LBP mostra che che le HVLA lombari aumentano le probabilità di recupero del 17% a 3 settimane (CI 95%) nei pazienti in fase acuta, in particolar modo se sono assenti sintomi irradiati agli arti inferiori.⁷

In letteratura, inoltre, sono presenti varie revisioni sistematiche che suggeriscono che le manipolazioni cervicali possono essere tecniche utili in alcuni pazienti che soffrono di cervicaglia o di altri disturbi, come determinati tipi di cefalee.^{8,9,10}

Le teorie alla base del meccanismo di azione delle manipolazioni sono numerose: la modificazione dell'attività recettoriale, l'influenza sui riflessi somatici e viscerali, le variazioni dell'attività endocrina, dei meccanismi sovraspinali e corticali, il riposizionamento osseo, i cambiamenti chimici e meccanici nel forame di coniugazione, lo spostamento del materiale discale e la riduzione della stiffness spinale.^{3,11,12,13}

Andando più nel dettaglio, alcuni esempi particolarmente significativi degli effetti neurofisiologici derivanti dalle manipolazioni riguardano l'attivazione delle aree corticali deputate alla elaborazione del dolore. Sembrerebbe, infatti, che, nei soggetti sani, dopo manipolazioni medio toraciche l'attivazione delle aree della pain matrix e il dolore percepito si riducano significativamente.⁶

Anche per quanto riguarda l'attività neuromuscolare non mancano riferimenti bibliografici interessanti, è stato visto, infatti, che, subito dopo una manipolazione lombare, in pazienti affetti da CLBP, si verifica durante la massima flessione del tronco una riduzione dell' attività EMG dei muscoli erettori spinali lombari, in particolar modo a livello di L2, così come avverrebbe in condizioni fisiologiche (Flexion Relaxation Phenomenon).¹⁴

A livello immuno-endocrino, invece, risulta interessante osservare come il thrust sia significativamente correlato alla diminuzione della proliferazione di citochine infiammatorie (IL1 e TNF) e all'aumento di anticorpi (IgG e IgM).¹⁵

Da un punto di vista prettamente pratico le manipolazioni hanno dei fattori modificabili quali: piani di trattamento, leve primarie e secondarie, forza, ampiezza e velocità di esecuzione ed altre ancora.¹

La forza, l'ampiezza e la velocità di esecuzione sono caratteristiche che migliorano con l'esercitazione e l'esperienza, infatti i manipolatori più esperti riescono ad erogare la tecnica con meno forza, meno ampiezza e maggiore velocità.¹⁶

E' opportuno evidenziare, a questo punto, che oltre agli effetti correlati alla loro applicabilità terapeutica le manipolazioni, in particolare quelle dirette al rachide cervicale, potrebbero essere associate a una vasta tipologia di effetti indesiderati. Una revisione sistematica di E. Ernst mostra che, sebbene gli effetti avversi più frequenti abbiano una entità lieve o moderata, in alcuni casi si può incorrere in eventi più gravi come lo stroke da dissecazione delle arterie vertebrali. Partendo da un dato tanto significativo risulta indispensabile, prima di erogare un thrust, identificare l'eventuale presenza di una delle controindicazioni alla tecnica, al fine di tutelare lo stato di salute del paziente e di evitare ricadute sulla responsabilità professionale del terapista.¹⁷

- Le *controindicazioni relative* sono: spondilolistesi, gravidanza, instabilità, esperienze negative pregresse, patologie maligne pregresse, dubbi/ richieste continue, calcificazione arterie.

- Le *controindicazioni assolute* sono: sindrome della cauda equina, osteoporosi, emofilia, uso prolungato corticosteroidi, cervical arteries dysfunction (CAD), tumori, spasmo presthust.¹⁸

Ci sono evidenze convincenti che le manipolazioni spesso sono associate a eventi avversi minori e che questi sono almeno in parte prevedibili, ragion per cui i pazienti andrebbero suddivisi in base al rischio di evocare sintomi inaspettati.¹⁹

Per le loro peculiarità, tuttavia, gli eventi avversi minori non costituiscono un grande rischio per il paziente, essi, infatti, sono caratterizzati solitamente da una durata dei sintomi inferiore alle 24 ore e dal fatto che la severità dei sintomi è tale da non influire in maniera rilevante sulle ADL.²⁰

Gli effetti avversi minori più comuni secondo uno studio di B. Cagnie sembrano essere: mal di testa (20%), rigidità (19%), aggravamento dei sintomi (15%), fatica (12%), dolore irradiato (12%), spasmi muscolari (6%), vertigini (4%), nausea (3%) e altri (9%).²¹

Da un punto di vista epidemiologico gli effetti avversi gravi, tra cui le disfunzioni vertebrobasilari (VBA) che, più degli altri, hanno mostrato una possibile associazione con le HVLA, sono molto rari.²² I dati numerici a nostra disposizione variano da: 1 caso su 100.000²³ a 1 caso su diversi milioni²⁴.

Volendo esaminare la letteratura in maniera più approfondita, la questione appare subito più complessa. Benché alcune ricerche abbiano infatti trovato una possibile associazione tra l'HVLA e la CAD, uno studio che ne indaga i rapporti di causalità secondo i criteri di Bradford-Hill mostra che uno dei nove criteri non è assolutamente soddisfatto e i rimanenti lo sono solo in parte.²⁵

Anche altri dati in letteratura dimostrano che al momento l'associazione tra HVLA e CAD non è certa, ragion per cui è impossibile che l'operatore o il paziente siano in grado di prevedere e evitare l'effetto avverso quando si prendono in considerazione le manipolazioni vertebrali o, più in generale, rapidi movimenti del collo durante le attività sportive.²⁶

La grande difficoltà nel prevedere l'eventuale effetto indesiderato è anche supportata dal fatto che lo stroke da dissecazione dell'arterie vertebrali si può presentare in qualunque momento del piano terapeutico, non è detto, cioè, che pazienti che non vanno incontro a CAD ad una prima manipolazione non incorrano in tale rischio durante successive erogazioni. Sappiamo, infatti, che le VBA si presentano con la stessa frequenza, sia che il paziente sia stato sottoposto a 1, 5, 35 o 100 HVLA.²⁷

In questa condizione incerta assume un ruolo di primaria importanza lo screening anamnestico, volto a identificare i pazienti a rischio. Da un'analisi dei numerosi case report presenti in letteratura risulta, infatti, che, escludendo tramite un'attenta valutazione tutti i fattori di rischio e le Red Flags, la probabilità che si verifichi un effetto avverso a seguito di una manipolazione si riduce del 44,8%. Questo dato lascia supporre che uno dei principali fattori di rischio sia la scarsa cura nella valutazione delle controindicazioni.¹⁹

In aggiunta alle controindicazioni precedentemente riportate, quindi, risulta opportuno evidenziare due aspetti anamnestici importanti che la letteratura ci suggerisce di valutare attentamente per ridurre al minimo il rischio di CAD: l'età del paziente e le caratteristiche dei sintomi. Sembrerebbe, infatti, che a distanza di una settimana da visita chiropratica nei pazienti con età inferiore a 45 anni tale effetto avverso sia 5 volte più frequente. Negli stessi soggetti, inoltre, era ugualmente aumentata la probabilità di aver effettuato 3 o più visite di controllo per cervicalgia nel mese precedente l'evento avverso.²³

Per quanto riguarda i sintomi, invece, sappiamo che, sia in caso di disfunzione delle carotidi interne che di disfunzione vertebrobasilare, il dolore riferito dal paziente è "diverso da ogni altro" ed è localizzato in sede cervicale medio-superiore. Inoltre, per la dissecazione della carotide interne, si registrano anche altri sintomi quali: dolore ad orecchio e mascella, cefalea fronto-temporo-parietale, ptosi e disfunzione dei nervi cranici bassi (VIII-XII). Mediamente questi sintomi precedono il verificarsi della dissecazione dell'arteria vertebrobasilare di 9 giorni e di 14 giorni della carotide interna.²⁸

Oltre a queste preziose informazioni anamnestiche i terapisti che intendono effettuare un trattamento manipolativo possono avvalersi di una serie di tests posizionali provocativi che avrebbero una funzione di screening per identificare i pazienti a rischio di VBA. I limiti intrinseci a questi test, però, sono diversi, ad esempio i valori di sensibilità e specificità sono troppo bassi per individuare i pazienti a rischio²⁹ e, inoltre, in studi che si avvalevano di valutazione radiografica non sono stati rilevati cambiamenti significativi di flusso sanguigno³⁰.

Con questa revisione critica della letteratura ci prefiggiamo come obbiettivo principale quello di studiare gli effetti avversi delle manipolazioni vertebrali e, inoltre, vista la mancanza in letteratura di una classificazione standardizzata e condivisa degli stessi, come riportato in un lavoro di Carnes³¹ del 2010, di proporre una partendo dai dati attualmente disponibili.

2. Classificazione:

Non essendo presente una classificazione condivisa ne proponiamo una basata su i criteri suggeriti da Carnes³¹ e Rubinstein³² che individuano tre gruppi in base alla gravità degli effetti indesiderati.

Effetti avversi minori: insorgenza di uno o più sintomi non presenti prima del trattamento o peggioramento dell'intensità di quelli preesistenti maggiore del 30% rispetto al basale. Rientrano in questo gruppo sintomi indesiderati aspecifici che hanno lieve impatto funzionale, evoluzione favorevole e breve durata (4 - 48h). È stato scelto il 30% come cut off, perché rappresenta la minimally clinically important difference.³³

Effetti avversi moderati: qualunque evento avverso che soddisfi i criteri della categoria precedente, che abbia ottenuto un valore di 8 o più di intensità sulla NRS 11 punti e che sia caratterizzato da durata maggiore dei sintomi e moderato impatto funzionale. Abbiamo scelto il valore 8 riprendendo quanto riportato nell'articolo di Rubinstein S. M.³²

Effetti avversi gravi: situazioni che mettono a rischio la vita del soggetto e/ o necessitano di ricovero ospedaliero o comportano disabilità permanente o esito fatale. Rientrano in tale categoria anche tutte quelle condizioni attribuibili alla lesione di una struttura nervosa o vascolare.

3. Materiali e metodi

E' stata condotta una ricerca estensiva che aveva come oggetto di studio articoli che trattassero gli effetti avversi delle manipolazioni vertebrali, qualsiasi esse fossero relativamente al segmento (target, lombari, toraciche, cervicali) e alla tipologia di erogazione. Gli articoli oggetto di questa revisione critica dovevano essere studi prospettici e retrospettici che indagavano l'associazione tra l'esecuzione delle manipolazioni e gli effetti collaterali. Sono stati esclusi gli studi che indagavano tale rapporto di causalità accostando all' HVLA altri tipi di trattamento come mobilizzazioni o esercizi. Sono stati presi in esame solo articoli che riguardassero soggetti umani, in lingua inglese o italiana. La ricerca bibliografica è stata condotta indipendentemente dai due tesisti e poi, confrontando i risultati, è stata eseguita la selezione finale. Sono stati ricercati articoli indicizzati a partire dal 1 gennaio 1995, fino al 6/10/2015 sui seguenti database: PubMed (Medline), Scopus. La stringa di ricerca è stata la stessa per entrambi i database:

- ✓ (“high velocity thrust” OR “high velocity low amplitude thrust” OR “spinal manipulation”) AND (“side effects” OR “adverse events” OR injuries OR damages OR incidents or accidents).
- ✓ Operatori booleani: AND, OR
- ✓ Limiti impostati: studi riguardanti solo umani , in lingua italiana o inglese, pubblicati dal 1995.

Criteri di inclusione: studi prospettici e retrospettici che indagano gli effetti collaterali delle manipolazioni lombari, toraciche e cervicali.

Criteri di esclusione: studi che non indagano quanto sopra e che utilizzano mobilizzazioni o esercizi, che non rispondono ai disegni di studio scelti e non condotti su umani e in lingua diversa dall'inglese e dall'italiano.

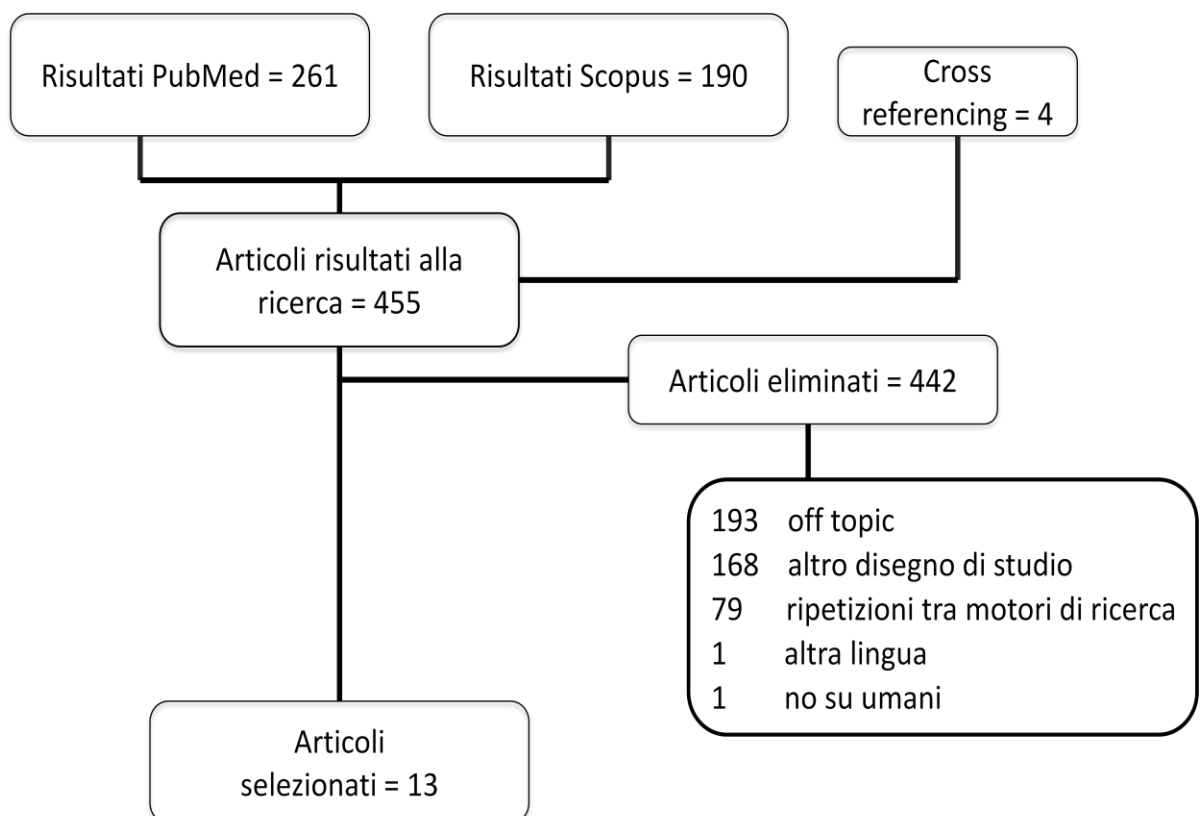
4. Risultati

Le ricerche effettuate su PubMed e Scopus hanno prodotto rispettivamente 261 e 190 risultati, per un totale di 451.

Sono stati eliminati successivamente 442 articoli perché: off topic (193), disegno di studio non pertinente (168), ripetizioni tra motori di ricerca (79), studio non su umani (1), studio in lingua tedesca (1).

Gli articoli soddisfacenti i criteri di inclusione, quindi, sono stati 9 ed a questi sono stati aggiunti altri 4 articoli tramite cross referencing, per un totale di 13 articoli.

Di seguito la flow chart relativa ai risultati di ricerca.



4.1. Tabella dei risultati

Studio	Disegno di studio	Obiettivi	Materiali e metodi	Conclusioni
1 - Whedon J.M. et al., 2015 ³⁴	Analisi di coorte retrospettiva	Valutare, in pazienti anziani, il rischio di avere, problemi a testa, collo o tronco dopo trattamento chiropratico e confrontarlo con quello di una visita dal medico di base.	E' stato valutato il rischio di effetto avverso, a sette giorni dalla manipolazione, confrontando 2 coorti: una trattata da chiropratico e una da medico di base. I dati analizzati riguardavano utenti Medicare con età compresa tra 66 e 99 anni che nel 2007 hanno effettuato una visita per disturbo muscolo - scheletrico da medico di base o chiropratico. N campione: 1.000.571 (32,7% maschi), N controlli: 5.669.032 (45% maschi), N casi effetti avversi riscontrati nella coorte trattata da chiropratici: 2786. Effetti avversi considerati: dislocazione, danno ai tessuti molli, emorragia, danno neurologico.	Il rischio di avere un problema a testa, collo o tronco è inferiore del 76% (OR 0.24; 95% CI 0.23–0.25) nei pazienti trattati da chiropratico rispetto a quelli trattati da medico di base. Tra i soggetti che hanno visto un chiropratico, la probabilità di effetti avversi era maggiore in quelli con difetti cronici della coagulazione (OR 1.87; 95% CI 1.08–3.24), spondilopatia infiammatoria (OR 2.59; 95% CI 1.16–5.79), osteoporosi (OR 1.41; 95% CI 1.10–1.80), aneurisma aortico o dissecazione (OR 1.61; 95% CI 1.08–2.41) e uso prolungato di anticoagulanti (OR 2.17; 95% CI 1.15–4.07) .
2 - Whedon J.M. et al., 2014 ³⁵	Analisi di coorte retrospettiva	Quantificare il rischio di ictus dopo manipolazione vertebrale chiropratica e confrontarlo con quello dopo una visita dal medico di base.	Il rischio di ictus è stato valutato su una coorte di 1.157.475 utenti, di età compresa tra 66 e 99 anni, che sono stati visitati da chiropratici o medici di base per dolore al collo. E' stato comparato il rischio di stroke da disfunzione vertebrobasilare e di qualunque altro stroke a 7 e 30 giorni dalla visita, usando il modello di rischio proporzionale di Cox. Sono state utilizzate le curve di sopravvivenza aggiustate per stimare la probabilità di stroke a 30 giorni per le due coorti. N pazienti trattati da chiropratico: 733.321, N pazienti visitati da medico di famiglia: 385.683.	L'incidenza di ictus da disfunzione vertebrobasilare degli utenti Medicare B era estremamente bassa, non è stato quindi possibile effettuare un'analisi specifica per questo tipo di stroke. Le manipolazioni cervicali sono risultate una causa improbabile di ictus nei pazienti di età compresa tra 66 a 99 anni con dolore al collo. Per i pazienti che hanno visto un chiropratico la probabilità di avere un ictus di qualsiasi tipo tra 1 e 24 giorni dopo la visita era inferiore rispetto a quelli che hanno visto un medico di base (2 vs 7 stroke ogni 100.000 soggetti al giorno 1), simile al giorno 24 (110 vs 111 ogni 100.000 soggetti), superiore tra 25 e 30 giorni (116 vs 115 stroke per 100.000 soggetti, al

			N stroke nella coorte di chiropratici: 917 (a 7 gg) e 3773 (a 30 gg), 38,77% maschi. N stroke nella coorte dei medici di famiglia 555 (a 7gg) e 1069 (a 30 gg), 33,57% maschi . Effetti avversi considerati: Vertebrobasilar artery stroke. Ogni tipo di stroke.	giorno 25 e 162 vs 134 per 100.000 soggetti, al giorno 30). Queste associazioni temporali sono di dubbio significato clinico.
3 - Rubinstein S.M. et al., 2008 ³²	Studio Prospettivo di coorte	Esaminare l'associazione tra eventi avversi benigni self reported dopo cura chiropratica per dolore al collo e gli outcomes: percezione soggettiva del recupero, dolore al collo e disabilità.	Tra il 1° settembre 2004 e il 15 settembre 2005 è stato somministrato un questionario, per le prime tre sedute e al terzo mese di trattamento, ai pazienti di 189 chiropratici della Netherlands Chiropractors Association. I criteri di inclusione erano: età compresa tra i 18 e i 65 anni, dolore al collo, indipendentemente dalla durata e assenza di trattamento chiropratico o di terapia manuale nei tre mesi precedenti. N casi campione 529. Gli effetti avversi erano definiti come un nuovo sintomo o un peggioramento di almeno il 30% di uno già presente. Sono stati considerati intensi quelli che superavano l'8 della 11-point NRS. Outcome: dolore, disabilità e recupero percepito.	Gli eventi avversi benigni self-reported dopo cura chiropratica per dolore al collo sono associati a breve termine con peggiori outcomes. Per l'outcome "dolore" alla quarta visita, i coefficienti di regressione aggiustati per i determinanti centrali "qualsiasi tipo di evento avverso" e "qualsiasi tipo di evento avverso intenso" dopo una delle prime 3 visite, erano rispettivamente 0,34 (-0.07, 0.75; 95% CI) e 0.89 (0.22, 1.56). A 3 mesi, i coefficienti di regressione aggiustati erano rispettivamente 0.09 (0.36, 0.54) e 0.26 (0.47, 0.99). Per l'outcome "disabilità" alla quarta visita i coefficienti di regressione aggiustati erano rispettivamente 1.07 (0.05, 2.19) e 3.46 (1.70, 5.22). A 3 mesi, i coefficienti di regressione aggiustati erano rispettivamente 0.78 (0.36, 1.92) e 1.39 (0.37, 3.15). Gli eventi avversi intensi sono associati in maniera clinicamente rilevante con la disabilità al collo. Non vi è, invece, alcuna associazione tra gli eventi avversi e outcome peggiori a 3 mesi.
4 - Thiel H.W. et al., 2007 ²²	Prospective national survey	Stimare il rischio di eventi avversi maggiori e minori a seguito di manipolazioni del rachide cervicale, eseguite da un campione di chiropratici	Sono stati studiati i risultati del trattamento di 19.722 pazienti. Gli effetti avversi maggiori e minori riportati dal paziente sono stati registrati immediatamente e a 7 giorni dal	Il rischio di avere effetti avversi minori è risultato relativamente comune, mentre quello di effetti avversi maggiori è risultato da basso, per quanto riguarda l'insorgenza a 7 giorni (1 su 5200 [95% CI, 0.02%]) a molto basso, per

		dell'U.K.	trattamento. Età media 47,3. Effetti avversi considerati: cervicalgia, dolore a braccia e spalle, rigidità, mal di testa, intorpidimento di viso o arti superiori/ inferiori, upper mid back pain, vertigine, fischio nelle orecchie, nausea, problemi di visione.	quanto riguarda quella immediata (1 su 9600 [95% CI, 0.01%]).
5 - Cagnie B. et al., 2004 ²¹	Prospective survey	Indagare la frequenza degli effetti avversi minori della manipolazioni cervicali, toraciche, lombari e sacroiliache.	59 terapeuti manuali hanno arruolati i primi 15 pazienti che per la prima volta erano sottoposti a manipolazione vertebrale. I pazienti hanno compilato un questionario che indagava eventuali fattori di rischio e effetti avversi legati alla manipolazione. I terapeuti hanno riportato la diagnosi medica, la regione vertebrale manipolata, il numero delle aree trattate e il tipo di ulteriore trattamento. Criteri di inclusione: età > 18 aa. N campione: 465. N casi che hanno riferito effetti avversi: 283.	I risultati di questo studio indicano che le reazioni avverse alla manipolazione vertebrale possono essere di rapida insorgenza e relativamente comuni (60,9% dei pazienti), ma sono di natura benigna e di breve durata (4-48h). Benché sia difficile etichettare questi effetti collaterali come un rischio, è importante identificare i pazienti che potrebbero soffrire di tali effetti avversi, al fine di informarli correttamente. Gli effetti avversi riportati sono stati: mal di testa (20%), stiffness (19%), aggravamento dei sintomi (15%), irradiazione (12%), fatigue (12%), spasmo muscolare (6%), vertigine (4%), nausea (3%), altri sintomi (9%).
6 -Haldeman S. et al., 2002 ³⁶	Revisione retrospettiva	Descrivere 64 eventi cerebrovascolari associati per criteri temporali alle manipolazioni cervicali, in termini di caratteristiche del pz, potenziali fattori di rischio e natura della complicità.	Sono stati revisionati 64 casi medico legali, del periodo compreso tra il 1978 e il 1994, associati per criteri temporali alle manipolazioni cervicali. 3 ricercatori hanno usato lo stesso strumento di estrazione dati hanno valutato indipendentemente ogni caso. La statistica descrittiva è stata utilizzata per delineare le caratteristiche del paziente e della complicità. Media e deviazione standard sono state le variabili continue, frequenze e proporzioni categoriali. N campione: 64. Effetto avverso: VBA a insorgenza	Il sintomo più comunemente riportato (81% dei casi) è stato una perdita di coordinazione. Nel 60% dei casi i sintomi si esacerbavano immediatamente, mentre il periodo più lungo intercorso è stato dopo 11 giorni. I risultati dello studio suggeriscono che lo stroke, in particolare quello da dissecazione vertebrobasilare, dovrebbe essere considerato come una complicità imprevedibile di qualunque movimento cervicale, manipolazioni incluse. Nessuna associazione certa con fattori di rischio è stata possibile.

			immediata, 5 - 30 min., 30 min. - 48h, 11 gg.	
7 - Haldeman S. et al., 2002 ³⁷	Revisione retrospettiva	Valutare l'effetto di distorsione del bias di rinvio sulla incidenza percepita di dissecazione delle arterie vertebrali dopo manipolazione cervicale da chiropratici e neurologi.	E' stata eseguita una analisi di dati forniti dalla Canadian Chiropractic Protective Association e da un sondaggio di chiropratici per determinare la probabilità che un chiropratico o un neurologo riportino una dissecazione delle arterie vertebrali. N casi tra il 1988 e il 1997: 23. Effetto avverso considerato: VBA.	C'è stata una media di 4,3 segnalazioni all'anno, di queste 2,3 casi hanno avuto conferma di stroke a seguito di manipolazione cervicale. Non ci sono stati decessi segnalati tra i 43 casi di questa serie. Estrapolando questi dati, sembrerebbe che la probabilità che un chiropratico possa trovarsi di fronte ad un caso di ictus è di 1: 8.063.974 di visite ambulatoriali o 1: 5.846.381 manipolazioni cervicali. Tale dato equivarrebbe a 1 caso ogni 1.430 anni di pratica. Su una proiezione a 30 anni, 1 chiropratico su 48 poteva venire a conoscenza di un incidente vascolare a seguito di manipolazione cervicale. Effettuando la stessa proiezione a 30 anni sui neurologi, il rapporto risulterebbe di uno a due. Le differenze di incidenza percepita potrebbe parzialmente essere spiegata dal fatto che i pazienti che hanno avuto un ictus dopo una manipolazione vertebrale hanno visto mediamente un chiropratico e tre neurologi. Il bias di rinvio, quindi attualmente distorce l'effettiva incidenza di questa complicanza.
8 - Malone D.G. et al., 2002 ³⁸	Retrospettivo	Riportare una serie di 22 pazienti che sono andati incontro a gravi complicanze dopo manipolazioni cervicali e stimare l'incidenza regionale di queste complicazioni e confrontarle con quelle molto basse riportate dalla letteratura.	Sono stati usati i dati del censimento nazionale del 1995 degli Stati Uniti e il numero (n = 22) di casi riportati in un periodo di 5 anni da un gruppo di neurochirurghi per definire l'incidenza degli effetti avversi delle manipolazioni cervicali nella regione Tulsa, in Oklahoma. N campione: 172. N casi: 22. Effetti avversi maggiori considerati: radicolopatia, mielopatia, Brown-Séquard, vertebral artery occlusion.	Dei 172 pazienti che hanno ricevuto una o più manipolazioni cervicali 32 hanno riportato un peggioramento dei sintomi, di questi 21 hanno mostrato effetti avversi irreversibili relativi all'HVLA. L'incidenza degli effetti avversi gravi risulta essere maggiore nella popolazione studiata (1 effetto irreversibile ogni 850 pazienti che si sottopongono ad una serie di manipolazioni) rispetto a quanto prima riportato in letteratura.

9 - Rothwell D.M. et al., 2001 ²³	Population-Based, Case-Control Study	Verificare l'associazione fra manipolazione chiropratica e occlusione/ dissecazione dell'arteria vertebrale.	Sono stati usati i dati di ospedalizzazione per identificare gli incidenti vertebro-basilar (VBA) in Ontario, Canada tra il 1993 ed il 1998. Ognuno dei 582 casi è stato classificato per età e sesso ed è stato abbinato a 4 controlli, senza storia di stroke alla data dell'evento, appartenenti alla popolazione dell'Ontario. Per documentare l'uso dei servizi di chiropratica prima della data dell'evento sono stati usati i record di fatturazione della assicurazione sanitaria pubblica. N casi campione: 582 (112 < 45aa, 470 > 45aa). N casi controllo: 2328 (448 < 45aa, 1880 > 45aa). Effetto avverso: VBA.	Lo studio riscontra un'associazione positiva nei giovani adulti sia prendendo in esame il trattamento chiropratico (OR 5.03 [P0.006] per ogni tipo di visita, OR 5.52 [P0.009] per quelle cervicali), sia il numero di visite svolte in 1 mese (OR 4.07 [P0.027] per almeno 3 visite di qualsiasi distretto, (OR 4.98 [P 0.017] per almeno 3 visite cervicali). Sono ancora da discutere potenziali fonti di distorsione come ad esempio il fatto che la VBA potrebbe manifestarsi anche solo con dolore cervicale e quindi essere già presente prima del trattamento manipolativo. La rarità di VBA rende queste associazioni difficili da studiare, nonostante la frequenza dei trattamenti chiropratici.
10 - Stevinson C. et al., 2001 ³⁹	Studio prospettico	Studiare le complicanze neurologiche gravi a seguito delle manipolazioni cervicali	E' stata inviata una lettera a tutti i 323 membri dell'Association of British Neurologist in cui era richiesto di completare un questionario per indagare le gravi complicazioni neurologiche insorte entro le 24 ore da una manipolazione cervicale tra il 1 Agosto 1998 ed il 31 Luglio 1999. N casi: 35. Effetto avverso: stroke tronco encefalico, in territorio di irrorazione delle carotidi, ematoma subdurale, radicolpatia, mielopatia. Insorgenza < 24h.	Questo studio indica che c'è motivo di preoccupazione per le complicazioni neurologiche dopo la manipolazione cervicale, anche se una stima precisa dell'incidenza non è possibile sulla base dei dati attuali. Da questo sondaggio sono venuti fuori 35 casi, di 16 dei quali sono stati riportati dai neurologi che hanno risposto anche le problematiche occorse: 4 VBA, 2 dissecazione della carotide, 1 ematoma subdurale; 3 casi di mielopatia e 3 di radicolopatia. Tutti questi casi non erano mai stati riportati su Medline, motivo in più per pensare che l'associazione tra manipolazioni ed effetti avversi neurologici sia sottostimata, va considerato, inoltre, che questo studio ha preso in esame solo sintomi che si esacerbavano nelle 24 ore successive all'HVLA.
11 - Smith W.S. et al., 2003 ⁴⁰	Nested case-control	Determinare se le manipolazioni vertebrali sono un fattore di	Tra il 1995 e il 2000, sono stati esaminati tutti i pazienti di due centri accademico-	All'analisi univariata, i pazienti con dissecazione avevano maggiore probabilità di

		rischio indipendente per le dissecazioni delle arterie cervicali.	universitari con età minore di 60 anni, affetti da dissecazione delle arterie cervicali (n=151) e stroke ischemico o TIA. N campione: 1.107. N casi campione: 151 N casi controlli: 100 Effetto avverso: dissecazione arteria cervicale.	essere stati sottoposti a manipolazione vertebrale nei 30 giorni precedenti (14% vs 3%, p 0,032), di aver avuto dolore al collo o testa precedentemente allo stroke o TIA (76% vs 40%, p 0.001) e di essere alcolisti (76% contro 57%, p 0,021). All'analisi multivariata, le dissecazioni dell'arteria vertebrale erano indipendentemente associate con SMT nei 30 giorni precedenti (OR 6,62, IC 95% 1,4-30) e con dolore antecedente allo stroke o TIA (OR 3,76, IC 95% 1,3-11). La manipolazione vertebrale è indipendentemente associata alla dissecazione delle arterie vertebrali. Un aumento improvviso del dolore al collo dopo la manipolazione necessita di valutazione medica immediata.
12 - Cassidy D.J. et al., 2009 ⁴¹	caso-controllo e caso-crossover.	Indagare l'associazione tra visita chiropratica e stroke causato da disfunzione vertebrobasilare e confrontarla con la relazione tra visita del medico di base e stroke da disfunzione vertebrobasilare.	Sono stati inclusi i pazienti affetti da stroke da disfunzione vertebrobasilare ricoverati presso gli ospedali dell'Ontario tra il 1° aprile 1993 e il 31 marzo 2002. Ad ogni caso sono stati abbinati quattro controlli per età e sesso. L'esposizione dei casi e dei controlli alle cure chiropratiche e del medico di base è stata ottenuta dalla registrazione delle fatturazioni di salute dell'anno precedente all'ictus o al TIA. Lo studio indaga l'associazione fra una disfunzione vertebrobasilare a diversi tempi dopo la visita e fa una distinzione fra "qualsiasi tipo di visita" e "visita cervicale o per mal di testa". Inoltre vengono distinti i gruppi fra > e < di 45 anni. N casi: 818 [media: 63.1, mediana: 66 (SD 15.5). N controlli: 3.164 [media: 62.6, mediana: 65 (SD 15,4)	I dati si differenziano fra il gruppo >45 anni ed il gruppo <45 anni. Parlando del gruppo sotto i 45 anni si vede come a 7 gg di distanza dal trattamento si abbia una associazione positiva sia nel gruppo dei chiropratici (qualsiasi tipo di visita OR=2.41; cervicale o mal di testa OR= 3.11) che dei medici di base (OR=4.81;OR=37.60). Lo stesso vale a 30 gg: chiropratici (OR=3.13; OR= 3.00) e medici di base (OR=3.57,OR=11.45). Per quanto riguarda invece il gruppo degli over 45 anni vediamo che l'associazione è positiva soltanto per il gruppo dei medici di base. Infatti a 7 gg abbiamo questi dati: per i chiropratici (OR=0.55; OR= 0.71), per i medici di base (OR= 3.12; OR= 14.39). A 30 giorni possiamo fare le stesse affermazioni: chiropratici (OR=0.83; OR=0.63) e medici di base (OR= 2.67; OR= 6.42) Il rischio di aver visto un medico generico prima dell'evento è risultato maggiore del rischio di aver visto un chiropratico.

			Effetto avverso: vertebrobasilar artery stroke. Insorgenza: 0-1, 0-3, 0-7, 0-14, 0-30 gg.	
13 - Senstad O. et al., 1997 ⁴²	Sondaggio clinico prospettico.	Studiare il tipo, la frequenza e la caratteristiche degli effetti avversi minori a seguito delle manipolazioni vertebrali.	I dati sono stati ottenuti da 4.712 trattamenti effettuati su 1.058 pazienti di 102 chiropratici norvegesi attraverso un'intervista strutturata. Ad ogni chiropratico è stato chiesto di far aderire allo studio 12 pazienti di 7 o più anni. Hanno risposto il 70% degli operatori. N campione: 1.058 (53% donne). Il 9% delle manipolazioni sono state cervicali-toraciche-lombari, il 32% la combinazione di 2 di queste, il 9% solo cervicale, il 9% solo toracico, l'82% solo lombare.	Il 55% dei pazienti ha riportato almeno un effetto avverso durante il periodo di trattamento (massimo 6 sedute). Il più comune è stato sensazione di disagio locale (53%), seguito da mal di testa (12%), stanchezza (11%), irradiazione (10%), altri disturbi fra i quali vertigini (5%), nausea (4%), sensazione di "pelle calda" (2%), altri sintomi (2%). Nell'85% dei casi l'intensità è stata fra il lieve ed il moderato (50%). Non si sono registrati complicanze severe. Nel 64% dei casi il sintomo si è manifestato entro 4 ore dal trattamento, mentre nel 74% dei casi si è risolto nelle 24 ore.

Whendon J. M. et al.³⁴, nel loro lavoro del 2015, hanno cercato di valutare, tramite un'analisi retrospettiva di coorte, il rischio di avere lussazioni, lesioni dei tessuti molli, fratture e danni di cerebrali, midollari o dei vasi sanguigni a livello di testa, collo o tronco dopo trattamento chiropratico e confrontarlo con quello successivo a una visita dal medico di base, in pazienti anziani.

Lo studio è stato effettuato analizzando i dati relativi a dei pazienti (beneficiari Medicare) di età compresa tra 66 e 99 anni che, nel 2007, hanno effettuato una visita per una problematica neuro-muscolo-scheletrica. E' stato quindi utilizzato un modello proporzionale di rischio di Cox per valutare il rischio di danno a testa, collo o tronco a sette giorni da una visita da chiropratico o da medico di base. Infine, nella coorte trattata da chiropratici sono state utilizzate delle curve aggiustate di sopravvivenza per valutare l'effetto di specifiche condizioni croniche sul likelihood di danni.

Il rischio modificato di avere dei danni a una delle suddette strutture a sette giorni dalla visita chiropratica era inferiore a quello relativo ai sette giorni successivi alla visita medica. La probabilità cumulativa di danno nella coorte chiropratica era di 40/100.000, mentre nella coorte da medico di famiglia di 153/100.000. Nella coorte chiropratica il likelihood di manifestare un danno si è mostrato maggiore nei pazienti affetti da: disturbi cronici della coagulazione, spondilopatie infiammatorie, osteoporosi, aneurisma aortico e dissecazione; o sottoposti a terapia anticoagulante a lungo termine.

Gli stessi autori³⁵, in una analisi di coorte retrospettiva del 2014, si pongono come obiettivo valutare il rischio di essere affetti da stroke nel mese successivo a una manipolazione chiropratica, confrontandolo con quello relativo ad una visita da medico generico per dolore al collo. Il campione era costituito da 1.157.475 soggetti, anche in questo caso il campione era composto da beneficiari Medicare di età compresa tra i 66 e i 99 anni affetti da neck pain.

Nel dettaglio, l'analisi effettuata era volta inizialmente a misurare l'incidenza di ictus e la mortalità a 30 giorni dalla manipolazione nelle due coorti. Sono stati, quindi, confrontati i relativi rischi tramite dei modelli proporzionali di rischio di Cox aggiustati in relazione a: età, sesso, razza e indice di comorbidità di

Charlson. Lo stesso procedimento è stato utilizzato successivamente per calcolare l'hazard ratio di essere affetti da stroke durante i primi sette giorni dopo la visita. Per stimare la probabilità cumulativa di ictus a sette giorni sono state utilizzate delle curve di sopravvivenza aggiustate.

I dati ricavati dagli autori non permettevano di effettuare una analisi specifica per il rischio di stroke da VBA, data l'incidenza ridotta di tale disturbo; è stato, quindi, calcolato il rischio di stroke di ogni tipo. Nella coorte chiropratica il rischio era pari a 1.2/ 1.000 a sette giorni dalla visita e a 5.1/ 1.000 a 30 giorni. Nella coorte composta dai pazienti dei medici di base, invece, il rischio era di 1.4/ 1.000 a sette giorni e di 2.8/ 1.000 a 30 giorni. Non sono state riscontrate differenze di mortalità tra le due coorti, nei pazienti colpiti dall'ictus. Sesso maschile, età avanzata e punteggio alto all'indice di comorbidità di Charlson sono risultate variabili positivamente associate alla probabilità di avere un ictus.

Rubinstein S.M. et al.³², nel loro studio prospettico di coorte, si pongono come obiettivo esaminare l'associazione tra gli effetti avversi minori o moderati self-reported e le misure di outcome: recupero percepito, dolore al collo e disabilità al collo.

In questo studio osservazionale di coorte sono stati selezionati 529 pazienti di varie cliniche chiropratiche dell'Olanda. I criteri di inclusione prevedevano: dolore al collo acuto o cronico, età compresa tra 18 e 65 anni e assenza di trattamenti chiropratici nei tre mesi precedenti l'arruolamento allo studio. Durante le prime tre sedute e al terzo mese sono stati consegnati dei questionari ai pazienti, la misurazione degli outcome, invece, è avvenuta alla quarta seduta e al terzo mese di trattamento. L'associazione tra gli effetti avversi e gli outcome è stata indagata tramite regressioni lineari e logistiche multivariate.

La presenza di eventi avversi minori durante una delle prime tre visite è risultata, in quarta seduta, associata ad un minor recupero percepito e a un peggioramento, non clinicamente rilevante, del dolore al collo. Gli eventi avversi moderati, invece, sempre in relazione alla quarta seduta, hanno mostrato un'associazione sia con una maggiore disabilità che con un peggioramento del dolore clinicamente rilevante. Al terzo mese non è stata individuata alcuna

associazione tra eventi avversi benigni minori e moderati e il peggioramento degli outcome presi in considerazione.

Lo studio di coorte prospettico di Thiel H.W. et al.²² indaga il rischio di effetti avversi gravi e minori a seguito di manipolazioni cervicali effettuate da chiropratici.

Sono stati analizzati i dati relativi a 28.807 trattamenti, durante i quali sono state effettuate 50.276 manipolazioni, in assenza di gravi effetti avversi. Il rischio stimato di grave effetto avverso è stato calcolato tramite la "regola del tre" di Hanley.

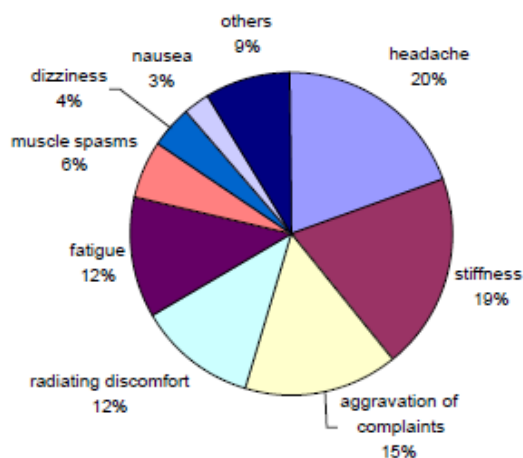
I risultati dello studio mostrano che il rischio stimato di effetti avversi di manipolazioni, al peggio, sarebbe pari, con un CI del 95%, a: 1 caso/ 10.000 trattamenti o 6 casi/ 100.000 manipolazioni cervicali. Gli eventi avversi più frequenti subito dopo il trattamento sono stati: sincope, vertigine e senso di stordimento (al peggio 16 casi/ 1.000 trattamenti). A una settimana dal trattamento, invece, i sintomi indesiderati più frequenti erano: mal di testa (4 casi/ 100 trattamenti), sintomi irradiati agli arti superiori (15 casi/ 1.000 trattamenti) e, di nuovo, sincope, vertigine e senso di stordimento (al peggio 13 casi/ 1.000 trattamenti).

Cagnie B. et al.²¹, nella loro ricerca prospettica del 2004, si propongono di esaminare gli effetti avversi delle manipolazioni vertebrali e le loro caratteristiche.

Lo studio è stato eseguito sui primi 15 pazienti di 20 terapeuti manuali, 21 chiropratici e 18 osteopati belgi. Per essere inclusi i pazienti dovevano avere più di 18 anni e dovevano essersi rivolti al terapeuta per la prima volta, sono stati eliminati dallo studio i soggetti che avevano ricevuto un trattamento manipolativo nei 12 mesi precedenti. Ai pazienti arruolati è stato chiesto di compilare un questionario diviso in due sessioni: la prima indagava aspetti generali relativi ai possibili fattori di rischio dei vari pazienti, la seconda, invece, se dopo il trattamento si fosse verificato qualche effetto avverso ed eventualmente il tipo, la durata e l'intensità dei sintomi. Ai terapeuti, invece, in un questionario differente, veniva chiesto di annotare: la diagnosi medica, la

regione vertebrale manipolata e il numero e il tipo di manipolazioni effettuate. La raccolta dati di questa ricerca ha avuto inizio nel Dicembre 2001 ed è proseguita per i quattro mesi successivi.

Allo scadere della raccolta dati sono stati conteggiati 465 questionari (83.5% dei questionari totali) da cui si evinceva che 283 pazienti hanno riportato un effetto avverso minore tra: mal di testa (20%), stiffness (19%), aggravamento dei sintomi (15%), irradiazione (12%), fatigue (12%), spasmo muscolare (6%), dizziness (4%), nausea (3%), altri sintomi (9%).



Dallo studio si evincono, inoltre, alcuni fattori che aumentano la probabilità di riscontrare effetti avversi dopo la valutazione: il sesso femminile, il fumo di sigaretta e l'uso regolare di farmaci analgesici, antiemcranici, ipocolesterolemizzanti, antiipertensivi, antidepressivi e altri. Nei pazienti che riferivano emicrania in anamnesi la probabilità di avere mal di testa dopo la manipolazione era significativamente aumentata.

Haldeman S. et al.³⁶, nel loro articolo del 2002, descrivono 64 eventi cerebrovascolari, mai riportati in letteratura, correlati da un punto di vista temporale a manipolazione cervicale e ne indagano alcune variabili: caratteristiche del paziente, natura delle complicanze e sequele neurologiche. Per il tipo di analisi effettuata, lo strumento di estrazione dati è stato costruito per indagare i seguenti fattori di rischio presunti: emicrania, ipertensione, diabete, fumo, uso di contraccettivi orali, uso di cocaina e anfetamine, recenti traumi a testa e collo e patologie osteodegenerative.

Nel dettaglio, l'analisi dei suddetti casi medico-legali è stata svolta da tre ricercatori che hanno utilizzato, indipendentemente l'uno dagli altri, lo strumento di estrazione dati.

Di tutte le caratteristiche indagate sono state calcolate: media, deviazione standard (che hanno assunto il ruolo di variabili continue), frequenze e proporzioni (utilizzate come variabili categoriche).

I risultati dello studio mostrano che 59 pazienti (92%) presentavano al baseline sintomi a testa e/ o collo e che la maggior parte di essi aveva più di un disturbo.

I fattori di rischio presunti più frequenti sono risultati: l'emicrania in un terzo dei pazienti, il fumo nel 25% e l'ipertensione nel 13%.

Gli stessi autori³⁷ in un'altra pubblicazione del 2002 valutano l'effetto di distorsione del bias di rinvio sull'incidenza percepita, da chiropratici e neurologi, di dissecazione delle arterie vertebrali dopo manipolazione cervicale. Lo studio è stato svolto tramite un'analisi retrospettiva di casi di eventi ischemici associati a sintomi neurologici a seguito di manipolazioni cervicali.

L'analisi statistica effettuata era volta a calcolare il likelihood che un chiropratico venisse a conoscenza della dissecazione della arteria vertebrale in pazienti che avevano ricevuto una manipolazione cervicale. Il likelihood ricavato, quindi, veniva messo a confronto con quello relativo al fatto che un neurologo venisse a conoscenza di tale complicanza.

Tra il 1988 e il 1997, la Canadian Chiropractic Protective Association (ente che rappresenta l'85% dei chiropratici canadesi) ha riportato 23 casi di dissecazione delle arterie vertebrali. Altri dati di ricerca suggeriscono che nello stesso periodo di tempo sono state effettuate circa 134.466.765 manipolazioni. Si può, quindi, evincere che il rischio di dissecazione delle vertebrali è pari a 1/ 5.846.381 manipolazioni. Basandosi sul numero di chiropratici e neurologi praticanti nel periodo di studio, gli autori hanno infine calcolato che solo 1 chiropratico su 48 verrebbe a conoscenza dell'effetto avverso, rispetto al rapporto di 1 su 2 dei neurologi, su una proiezione a 30 anni.

Malone D.G. et al.³⁸ in questo articolo riportano 22 casi di gravi effetti avversi a seguito di manipolazioni e ne stimano l'incidenza regionale (Tulsa, Oklahoma) in confronto ai dati riportati in letteratura.

I dati sono stati reperiti da un gruppo di neurochirurghi di Tulsa per un periodo di 5 anni. I criteri di ricerca sono stati soddisfatti appieno da 1.712 casi valutati durante il periodo di studio, di questi 182 soggetti sono stati a visita da un terapeuta manuale e 172 hanno ricevuto più di un trattamento manipolativo a livello cervicale. Dei suddetti 172 casi, 32 hanno riportato un peggioramento dei sintomi dopo la manipolazione, 21 dei quali permanente. L'incidenza derivata è risultata, quindi, pari a 1 caso ogni 850 pazienti che si sottoponevano ad una serie di manipolazioni, ovvero molto più alta rispetto ai dati riportati in letteratura.

Rothwell et al.²³ hanno svolto nel 2001 uno studio caso controllo per indagare l'associazione fra le manipolazioni chiropratiche e l'occlusione/dissecazione dell'arteria basilare. I dati per questa tipologia di studio sono stati reperiti attraverso i database ospedalieri dell'Ontario nel periodo intercorso fra il 1993 ed il 1998.

Per reperire l'uso dei servizi chiropratici invece sono stati usati i record di fatturazione della assicurazione sanitaria pubblica. Sono risultati in tutto 582 casi e ad ognuno di questi sono stati associati 4 controlli.

I risultati mostrano che esiste un'associazione nei giovani adulti (<45 anni) tra il trattamento chiropratico e l'effetto avverso, sia che il trattamento venisse effettuato per una qualsiasi problematica (OR 5.03 [P0.006]), sia che venisse effettuato sul tratto cervicale (OR 5.52 [P0.009]). E' stata riscontrata anche un'associazione in base al numero di visite svolte in 1 mese: infatti l'odds ratio ottenuto per un numero di 3 visite o superiore è stato, per quanto riguarda il trattamento su ogni tipo di distretto, 4.07 (P0.027), mentre specificatamente per il trattamento cervicale 4.98 (P 0.017).

Nei controlli e nei soggetti sopra i 45 anni queste associazioni sono state negative.

Stevinson C. et al.³⁹, al fine di indagare gli effetti avversi in ambito neurologico a seguito di manipolazione cervicale, hanno inviato una lettera ai 323 membri dell'Association of British Neurologist. A questi era chiesto di riportare i casi di complicanza neurologica che si erano verificati entro le 24 ore da una manipolazione cervicale, nel periodo tra il 1 Agosto del 1998 e il 31 luglio del 1999.

Da questo sondaggio sono stati individuati 35 casi, di 16 dei quali sono stati riportati dai neurologi che hanno risposto anche le problematiche occorse: 4 VBA, 2 dissecazione della carotide, 1 ematoma subdurale, 3 casi di mielopatia e 3 di radicolopatia. Nessuno di questi casi era stato riportato su PubMed prima della pubblicazione dell'articolo, questo lascia presupporre che il fenomeno sia sottostimato. Inoltre, ci sono vari fattori da tenere presente riguardo alla potenziale limitazione di casi in questo studio, quali: tempo di risposta del sondaggio (12 h), casi presi in considerazione (insorgenza sintomi inferiore a 24 h) e destinatari del sondaggio (unicamente neurologi).

Smith et al.⁴⁰ Nel loro lavoro del 2003 si pongono l'obiettivo di verificare se le manipolazioni vertebrali e la dissecazione dell'arteria vertebrale siano indipendentemente associate.

I dati sono stati reperiti, tra il 1995 e il 2000, da due centri accademico-universitari (University of California, San Francisco and Stanford Medical Center) che hanno individuato 151 soggetti, di età inferiore ai 60 anni, che hanno subito una dissecazione dell'arteria vertebrale. Di questi 51 erano i casi, mentre i restanti i controlli per vari motivi (età superiore ai 60 anni, dissecazione iatrogena, mancanza di una cartella completa, non diagnosi di stroke o TIA). A questi soggetti è stato sottoposto un questionario tramite 2 investigatori, i cui risultati all'analisi univariata hanno evidenziato una maggiore probabilità di avere avuto una manipolazione spinale nei 30 giorni precedenti allo stroke o TIA (14% vs 3%, p 0,032), di avere avuto dolore al collo o alla testa (76% vs 40%, p 0.001) e di essere degli alcolisti abituali (76% contro 57%, p 0,021). Invece per quanto riguarda l'analisi multivariata hanno rilevato che c'era un'associazione indipendente fra le manipolazioni entro i 30 giorni dallo stroke (OR 3,76, IC 95% 1,3-11) e lo stroke stesso e fra queste e il dolore precedente

all'ictus (OR 6,62, IC 95% 1,4-30). Questo studio conclude che le manipolazioni e la dissecazione dell'arteria vertebrale sono indipendentemente associate e che un aumento improvviso della sintomatologia a seguito di manipolazioni dovrebbe immediatamente ricevere una valutazione medica.

Cassidy et al.⁴¹ con questo articolo cercano di trovare un'associazione fra il trattamento chiropratico e lo stroke da dissecazione dell'arteria vertebrobasilare e di confrontare i risultati ottenuti con quelli provenienti dalla visita del medico di base. Per quest'ultimo intento sono stati associati ad ogni caso della coorte dei chiropratici 4 controlli, simili per sesso ed età, di quella dei medici di base simili. I dati sono stati raccolti in 9 anni presso gli ospedali presenti in Ontario e su 109.020.875 soggetti per anno. Sono stati trovati soltanto 818 casi. L'esposizione dei casi e dei controlli alle cure chiropratiche e del medico di base è stata ottenuta dalla registrazione delle fatturazioni di salute dell'anno precedente all'ictus o al TIA. In questo studio caso-controllo e caso-crossover i risultati dicono che esiste un'associazione fra le persone sotto i 45 anni ed il trattamento chiropratico (2,41 [0,98–5,95] a 7 giorni e 3.13 [1.48–6.63] a 30), mentre col trattamento del medico generico è stata possibile ad ogni età (3.27 [2.67–4.00] a 7 giorni e a 2.76 [2.35–3.24] a 30 giorni). Questi risultati riguardano qualsiasi tipo di visita, ma i dati prendendo in esame soltanto visite che riguardassero problemi cervicali o di mal di testa, concludono le stesse cose, senza sostanziali differenze nel gruppo dei chiropratici e con OR molto più alti nel gruppo dei medici di base, sia per under che per gli over 45 anni . Queste associazioni potrebbero essere spiegate con un dolore a collo o testa, dovuto ad una dissecazione arteriosa già presente, alla quale i pazienti cercano soluzione e lo stroke successivo alla visita potrebbe essere conseguenza di questa condizione antecedente. Purtroppo una procedura di screening che permetta di identificare questo tipo di pazienti non esiste ancora.

Senstad O. et al.⁴² in questo articolo si propone di studiare gli effetti avversi minori attraverso un sondaggio rivolto a 151 chiropratici norvegesi in cui era chiesto loro di sottoporre a 12 pazienti consecutivi di età superiore ai 7 anni un questionario. 102 di questi hanno risposto per un totale di 1.058 pazienti da cui sono stati estrapolati i dati. Ci sono stati effetti indesiderati per il 55% dei

pazienti, per i quali l'intensità riferita è stata per lo più moderata (50%) e nessuno di questi definibile come grave. Nel 74% dei casi questi sintomi sono regrediti nelle 24 ore. Tutti gli effetti avversi sono risultati comuni e nel 53% dei casi è stato definito come un discomfort locale.

5. Discussione

5.1 Effetti avversi maggiori

Lo studio di Whendon J.M. et al.³⁴ del 2015 mostrerebbe che il rischio di riscontrare danni a livello di testa, collo o tronco dopo visita medica (153/100.000) è maggiore del rischio a seguito di trattamento chiropratico (40/100.000).

Va notato, però, che tale risultato potrebbe essere parzialmente attribuibile alle differenze demografiche tra le due coorti di studio. Dalla statistica descrittiva di quest'ultime, infatti, si evince che la coorte chiropratica era composta da soggetti più giovani, prevalentemente di sesso femminile, meno affetti da comorbidità e condizioni patologiche croniche. Tutte queste caratteristiche potrebbero aver influenzato i risultati; sappiamo infatti che, mentre il sesso femminile è più soggetto agli effetti avversi minori²¹ quello maschile è più affetto da vertebral artery dissection (VAD)²³. Anche la variabile età potenzialmente ha influito sui risultati dello studio: il campione, infatti, comprendeva soggetti tra i 66 e i 99 anni e il fatto che la coorte che ha effettuato una visita medica fosse composta da soggetti più anziani lascia presupporre che fosse più probabile riscontrare effetti indesiderati (vista la maggiore comorbidità). La coorte che si è rivolta a chiropratico, invece, sebbene più giovane, comprendeva soggetti di età superiore ai 66 anni, ma l'unico dato presente in letteratura che considera le manipolazioni dei possibili fattori di rischio per sviluppare la VAD riguarda gli individui di età inferiore a 45 anni²³, si può ipotizzare, quindi che in questo caso la giovane età fosse un fattore di protezione dagli eventi avversi. L'incidenza di gravi effetti avversi indesiderati riportata da questo studio risulta leggermente inferiore a quella che lo stesso gruppo di ricercatori ha riportato nel lavoro dell'anno precedente in relazione al rischio di qualunque tipo di stroke dopo manipolazione: 1.4/ 1.000 a una settimana da visita da medico di base e 1.2/ 1.000 a una settimana da trattamento chiropratico.

Significativamente minore, ma sicuramente più approssimativa è l'incidenza riscontrata da Thiel H.W. et al.²², i risultati di questa pubblicazione, infatti, mostrano che nella peggiore delle ipotesi il numero di gravi effetti avversi

sarebbe pari a 6 casi/ 100.000 manipolazioni. Va detto, tuttavia, che questo interessante riscontro ha il grosso limite di essere stato ricavato a partire da un campione troppo ristretto (50.276 thrust) tramite la "regola del tre di Hanley". Più che un dato oggettivo, bisogna quindi parlare di una stima; concretamente gli autori non hanno riscontrato nessun affetto avverso grave a seguito delle HVLA somministrate.

I dati riguardanti il rischio di VAD dopo HVLA ottenuti da Haldemann et al.³⁷, 2002 invece, supportano il fatto che tale complicanza è molto più rara, gli autori, infatti parlano di 1 caso/ 5.846.381.

Confrontando i nostri ritrovamenti con quelli di articoli non inclusi all'interno della nostra revisione vediamo come non sempre i dati siano sovrapponibili: Gutmann⁴³, ad esempio, nella sua pubblicazione del 1983 ha stimato che si verificano 2-3 casi di VBA ogni milione di manipolazioni, mentre Robertson⁴⁴ in un editoriale del 1981 riferisce che i VBA sono molto più comuni di quanto la letteratura riporti.

Quest'ultima ipotesi è supportata anche da Di Fabio R. P. che in una pubblicazione del 1999 fa notare che l'incidenza di gravi complicanze a seguito di HVLA, sebbene sembri molto rara, potrebbe essere sottostimata a causa di problemi legati alla dipendenza di pubblicazione.⁴⁵ L'ipotesi della sottostima del fenomeno è confermata anche da Malone et al.³⁸, i quali concludono che la frequenza di andare incontro ad una grave conseguenza sarebbe di 1 ogni 850 soggetti. Inoltre Stevinson C. et al.³⁹ riscontrano nel loro studio 35 casi di problematiche neurologiche a seguito di manipolazioni che non risultavano presenti su Medline. Gli autori in questo studio concludono inoltre che sono stati considerati solo effetti avversi occorsi nelle 24 ore dalla manipolazione e che per questo potrebbero essere stati esclusi altri casi. Va però detto per quest'ultimo studio che sono risultati provenienti da un questionario, probabilmente inviato a distanza dall'evento. Per quanto riguarda il primo studio, invece, è stato effettuato con dati provenienti da un gruppo di neurochirurghi di Tulsa, che quindi non sono i diretti esecutori. Vanno inoltre considerate le conclusioni dello studio di Haldemann³⁶ riguardo la diversa percezione tra chiropratici e neurologi di uno dei maggiori effetti avversi gravi

studiati: la dissecazione vertebrobasilare. Si conclude che secondo una proiezione la probabilità di incorrere in una problematica del genere nella sua carriera sarebbe di 1 chiropratico ogni 48, a dispetto di 1 neurologo su 2.

E' comunque difficile studiare certi fenomeni, anche perché, come fanno notare Lee et al., molte volte non è possibile affermare con certezza che l'effetto avverso si sia verificato unicamente a causa del thrust.⁴⁶

Ad esempio, un fattore di bias per quanto riguarda l'indagine sul rischio relativo di dissecazione vertebrobasilare potrebbe essere una delle sue potenziali presentazioni. Infatti è possibile che la sintomatologia di esordio sia esclusivamente un dolore cervicale e/o un forte mal di testa. Le manipolazioni sono un trattamento che può avere un'efficacia per quanto riguarda questo tipo di problematiche^{8,9,10} ed ecco che, al momento in cui una persona con una dissecazione vertebrobasilare, con questo tipo di sintomatologia, si prestasse a tale trattamento per cercare di migliorare il dolore cervicale e/o il mal di testa²⁸, potrebbe subire al contrario un peggioramento del quadro. In questo tipo di pazienti la dissecazione in realtà non sarebbe una conseguenza della SMT, ma una situazione preesistente^{23,41}. Con una buona valutazione anamnestica e clinica si potrebbero individuare i pazienti a rischio¹⁹, tuttavia una procedura di screening condivisa e standardizzata, non esiste ancora⁴¹.

Lo studio di Rothwell²³, riporta un'associazione tra le manipolazioni e la dissecazione dell'arteria vertebrale, negli adulti sotto i 45 anni di età. L'aspetto interessante di questo lavoro è che è risultata positiva sia l'associazione fra la dissecazione e il trattamento cervicale, sia quella con un trattamento chiropratico su qualsiasi zona corporea. Simili risultati sono stati trovati anche nello studio di Cassidy⁴¹. Per il primo studio si aveva un OR di 5.03 (1.58–16.07) per qualsiasi tipo di visita e di 5.52 (1.54–19.76) per le visite cervicali, mentre per il secondo un OR di 2.41 (0.98–5.95) per qualsiasi tipo di visita e di 3.11 (1.16–8.35) per le visite cervicali o legate a mal di testa. Questo potrebbe essere dovuto al fatto che tali fenomeni siano davvero stocastici e che più che dalla manipolazione, potrebbero dipendere dalla predisposizione alla dissecazione che geneticamente qualcuno ha. Sappiamo che i soggetti più a rischio sono appunto i giovani adulti: l'età media di comparizione della

dissecazione è di 44 anni e, mentre nella popolazione generale la percentuale di ictus da dissecazione di un'arteria è dallo 0,4 al 2,5%, nelle persone sotto i 45 anni è dal 10 al 25%.^{47,48} Va però considerato anche che non sappiamo i tipi di manipolazioni che sono state effettuate in questi trattamenti “di qualsiasi genere”. Sappiamo che uno dei meccanismi che le manipolazioni vertebrali possono sfruttare è l'interdipendenza regionale. Per cui non sappiamo se per risolvere problemi in distretti differenti da quello cervicale, siano state effettuate delle SM cervicali. Se fossero state usate spesso anche per questi tipi di trattamenti, questo potrebbero aver influenzato il risultato: infatti, come si può notare dagli OR sopra riportati, l'associazione trovata con il trattamento su qualsiasi segmento è positiva, ma meno forte rispetto a quella trovata per il trattamento cervicale e questo potrebbero essere spiegato proprio attraverso la frequenza di utilizzo delle manipolazioni cervicali, minore, ma presente, anche nel trattamento di altri distretti.

Per quanto riguarda lo studio di Cassidy⁴¹ è interessante notare come per gli over 45 anni sia stata trovata un'associazione solo nel gruppo dei medici di base, mentre non è stata osservata nel gruppo dei chiropratici. Essendo l'unico studio da noi trovato che riporta tale dato, questo potrebbe essere dovuto ad un numero troppo esiguo di pazienti anziani nella coorte dei chiropratici per generare una statistica rilevante. Questo potrebbe essere frutto di un bias. Le persone più anziane, magari, potrebbero avere più timore di sottoporsi ad un trattamento cruento come quello chiropratico, rispetto ad una persona più giovane. Sarebbe interessante indagare la fiducia che le persone di età differenti ripongono nelle diverse figure sanitarie. Va poi considerato che nei giovani le manovre chiropratiche erogabili potrebbero essere anche di forma più cruenta ed inoltre una predisposizione alla dissecazione vertebrobasilare, potenzialmente potrebbe esacerbarsi, essendo appunto una predisposizione, ad età minori.²³

Va evidenziato, a questo punto, che, per quanto eterogenei siano tutti i dati riportati, vari autori sembrano concordare su due aspetti:

- 1) Attualmente è impossibile stimare l'incidenza di complicanze a seguito di manipolazioni e il conseguente rischio a cui si sottopone il paziente⁴⁹

2) I gravi effetti avversi a seguito di manipolazione sembrano essere rari, ma servono ulteriori studi su larga scala per migliorare l'accuratezza della stima della loro incidenza.^{45,50,51}

Non potendo stimare con esattezza quanto siano frequenti gli effetti avversi maggiori, risulta interessante aprire una breve parentesi relativa al rapporto rischio-beneficio, poiché nella pratica clinica il compito del terapeuta sarà quello di effettuare un bilancio volto a stabilire quanto giovamento il paziente potrà trarre dalla tecnica, in relazione ai rischi a cui sarà sottoposto.

Anche a riguardo la letteratura non offre risposte certe, infatti, mentre in una pubblicazione del 1993 Powell F. C. et al. non raccomandano le manipolazioni cervicali perché il rapporto rischio-beneficio non pareva supportare la pratica della tecnica,⁵² Dabbs e Luretti hanno ritrovato che il rischio di effetti avversi legati all'uso di FANS (ulcera gastrica, emorragia o morte) sono da 100 a 400 volte più frequenti di quelli derivanti dall'applicazione di manipolazioni vertebrali. Gli autori, inoltre, evidenziano come i farmaci antinfiammatori non steroidei non si sono mostrati più efficaci delle HVLA nel trattamento della cervicalgia.⁵³

Wind S. et al.⁵¹ nella loro revisione sistematica del 2013 includono tutti i disegni di studio che indagano la relazione fra HVLA e CAD o stroke arrivando a questa conclusione: “la letteratura riporta di rado dati utili per comprendere l'associazione tra cSMT, CAD e ictus. Migliorare la qualità, la completezza e la coerenza nel riferire eventi avversi potrebbe migliorare la nostra comprensione di questa importante relazione”.

5.2 Effetti avversi moderati

L'unico studio da noi individuato che indichi questi tipi di effetti è quello di Rubinstein³². In questo articolo questo tipo di effetti avversi, hanno mostrato, alla quarta visita, un'associazione sia con una maggiore disabilità che con un peggioramento del dolore clinicamente rilevante. Invece al terzo mese non è stata individuata alcuna associazione tra eventi avversi moderati e il

peggioramento degli outcome presi in considerazione. Quindi l'effetto, sebbene con tempi maggiori, potrebbe comunque essere raggiunto, ma probabilmente a livello clinico potrebbero risultare un problema per il professionista, in quanto il paziente avrebbe un peggioramento nel breve termine. Ovviamente questo sarebbe difficile da spiegare alla persona in cura.

5.3 Effetti avversi minori

Lo studio di Cagnie et al.²¹, è molto simile allo studio fatto da Senstad⁴² 7 anni prima. Sono entrambi dei sondaggi prospettici che indagano gli effetti avversi minori occorsi a seguito del trattamento manipolativo. Si può facilmente fare un confronto tra questi 2 studi. Il numero del campione dello studio di Senstad è di 1058, più del doppio rispetto a quello di Cagnie (465): nel primo i soggetti inclusi dovevano avere 7 o più anni, nel secondo dai 18 in su. Si può vedere come in entrambi gli articoli la frequenza con cui questi effetti avversi si sono verificati è stata piuttosto alta e piuttosto simile: 60,9% per Cagnie e 55% per Senstad. L'insorgenza è stata rapida in entrambi gli studi, entro le 4 ore dal trattamento. Nello studio di Cagnie l'intensità riferita è stata tra il lieve ed il moderato, come anche per la maggior parte dei soggetti inclusi in quello di Senstad (85%). La regressione dei sintomi è risultata fra le 4 e le 48 ore per Cagnie e le 24 per Senstad.

Entrambi gli autori riportano un diagramma a torta in cui sono riportate le problematiche riscontrate e la loro frequenza. Ci sono dati simili sia per quanto riguarda il mal di testa (20% Cagnie, 12% Senstad), la stanchezza (12%-11%), l'irradiazione (12%-11%), la dizziness (4%-5%) e la nausea (3%-4%). Il sintomo più frequente riportato nello studio di Senstad, in realtà, è il disagio locale (53%), assente in quello di Cagnie. Questa è una definizione vaga e che raggruppa più problematiche, probabilmente considerate separatamente da Cagnie (stiffness, aggravamento dei sintomi, spasmo muscolare, altri sintomi). I dati riportati sembrano per lo più sovrapponibili: fenomeni comuni, di rapida insorgenza, di moderata intensità e di breve durata. Inoltre, le piccole differenze che si possono trovare fra i due studi potrebbero essere spiegate in parte con

un'affermazione dello stesso Senstadt: “i dati riscontrati potrebbero essere soggetti a bias, come la suggestione che il terapeuta può creare nel paziente, oppure fattori culturali per quanto riguarda in particolare cosa è definito “normale” e cosa non lo è”

Queste conclusioni sono state registrate anche nello studio di Rubinstein³²: qui è risultato che a 3 mesi gli effetti avversi benigni di qualsiasi tipo, non erano correlati con outcome peggiori né sotto l'aspetto del dolore che della disabilità. In questo articolo è stato anche evidenziato che alla quarta visita la presenza di effetti avversi intensi fosse in relazione con una maggiore disabilità al collo. Tuttavia, data l'intensità, i sintomi potrebbero essere considerabili un tipo di complicanze diverse da quelle prese in esame nei 2 studi precedenti.

Appare subito evidente che per quanto riguarda gli effetti avversi minori i dati riportati in letteratura sono molto più omogenei; troviamo, infatti, conferma dei nostri ritrovamenti con quanto riportato in una precedente revisione sistematica di E. Ernst², in cui l'autore ha concluso che gli effetti avversi minori potrebbero verificarsi nel 30 - 61% dei pazienti.

6. Conclusioni

Riassumendo e analizzando criticamente i risultati ottenuti dalla revisione si può affermare che quasi tutti gli studi selezionati concordano sul fatto che gli effetti avversi minori conseguenti a manipolazione vertebrale sono relativamente comuni, ma di breve durata e non invalidanti, mentre quelli maggiori sarebbero rari e probabilmente prevenibili tramite una accurata valutazione anamnestica e clinica, tuttavia la letteratura al momento non permette di stimare la reale incidenza.

Gli unici lavori che si discostano da quanto appena detto sono quelli di Malone D.G. et al.³⁸ e Stevinson C. et al.³⁹. I risultati di queste ricerche, infatti, mostrano rispettivamente che l'incidenza degli effetti avversi maggiori è decisamente superiore a quella riportata in letteratura e che il rischio di tali complicanze è probabilmente sottostimato.

Sebbene, degli articoli selezionati per questa revisione, siano solo due quelli che concludono che gli effetti avversi maggiori non sarebbero così rari come gran parte degli altri studi suggerisce, non possiamo tutt'ora essere sicuri che l'incidenza effettiva delle complicanze sia tanto bassa da permetterci di reputare rari tali eventi indesiderati.

7. Acknowledgments

Entrambi i candidati hanno condotto una ricerca sistematica della letteratura ed in seguito hanno confrontato i risultati, per poi realizzare un lavoro unico. Successivamente Stefano Doronzio ha redatto l'introduzione, mentre Alessandro Maselli la classificazione degli effetti avversi. In seguito è stato eseguito un lavoro condiviso per quanto riguarda la stesura di "Materiali e metodi", "Risultati" e "Discussione"- "Conclusioni".

Bibliografia

- 1) Evans D. W. and Lucas N., "What is 'manipulation'? A reappraisal". *Man Ther.* 2010; 15 (3): 286-91.
- 2) Ernst E., "Adverse effects of spinal manipulation: a systematic review". *J R Soc Med.* 2007; 100: ³³0–338.
- 3) Evans D. W., "Mechanisms and effects of spinal high-velocity, low-amplitude thrust manipulation: previous theories". *J Manipulative Physiol Ther.* 2002; 25: 251-62.
- 4) Floyd W. F. and Silver P. H. S., "Function of erectores spinæ in flexion of the trunk". *Lancet.* 1951; 1 (6647): 133-4.
- 5) Suter E. et al., "Conservative lower back treatment reduces inhibition in knee-extensor muscles: a randomized controlled trial". *J Manipulative Physiol Ther.* 2000; 23 (2): 76-80.
- 6) Sparks C. et al., "Using functional magnetic resonance imaging to determine if cerebral hemodynamic responses to pain change following thoracic spine thrust manipulation in healthy individuals". *J Orthop Sports Phys Ther.* 2013; 43 (5): 340-348.
- 7) Shekelle P.G. et al., "Spinal Manipulation for Low-Back Pain". *Ann Intern Med.* 1992; 117 (7): 590-598.
- 8) Bronfort G. et al., "Efficacy of spinal manipulation and mobilization for low back pain and neck pain: a systematic review and best evidence synthesis". *The Spine Journal.* 2004; 4 (3) 335–356.
- 9) Kjellman G.V., "A critical analysis of randomised clinical trials on neck pain and treatment efficacy. A review of the literature". *Scand J Rehabil Med.* 1999 Sep; 31 (3): 139-52.
- 10) Rubinstein S.M., "Adverse events following chiropractic care for subjects with neck or low-back pain: do the benefits outweigh the risks?" *J Manipulative Physiol Ther.* 2008; 31 (6): 461-4.

- 11) Pickar J.G., "Neurophysiological effects of spinal manipulation". *Spine J.* 2002; 2 (5): 357-71.
- 12) Nougrou F. et al., "Physiological responses to spinal manipulation therapy: investigation of the relationship between electromyographic responses and peak force". *J Manipulative Physiol Ther.* 2013; 36 (9): 557-63.
- 13) Nougrou F. et al., "The role of preload forces in spinal manipulation: experimental investigation of kinematic and electromyographic responses in healthy adults". *J Manipulative Physiol Ther.* 2014; 37 (5): 287-93.
- 14) Lalanne K. et al., "Modulation of the flexion-relaxation response by spinal manipulative therapy: a control group study". *J Manipulative Physiol Ther.* 2009; 32 (3): 203-9.
- 15) Teodorczyk-Injeyan J. A. et al., "Spinal manipulative therapy reduces inflammatory cytokines but not substance P production in normal subjects". *J Manipulative Physiol Ther.* 2006; 29 (1): 14-21.
- 16) Triano J.J. et al., "Maturation in rate of high-velocity, low-amplitude force development". *J Manipulative Physiol Ther.* 2011; 34 (3): 173-80.
- 17) Ernst E. "Adverse effects of spinal manipulation: a systematic review". *J R Soc Med.* 2007; 100 (7): 330-8.
- 18) Dvorak J. "Frequency of complications of manipulation of the spine". *Eur Spine J* 1993; 2: 136-139.
- 19) Puentedura E.J. 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; 20 (2): 66-74.
- 20) Barrett A.J. and Breen A.C. "Adverse effects of spinal manipulation". *J R Soc Med.* 2000; 93 (5): 258-9.
- 21) Cagnie B. et al., "How common are side effects of spinal manipulation and can these side effects be predicted?". *Man Ther.* 2004; 9 (3): 151-6.

- 22) Thiel H.W. et al., "Safety of chiropractic manipulation of the cervical spine: a prospective national survey". *Spine (Phila Pa 1976)*. 2007; 32 (21): 2375-8.
- 23) Rothwell DM et al., "Chiropractic manipulation and stroke: a population-based case-control study". *Stroke*. 2001 May; 32 (5): 1054-60.
- 24) Haldeman S. et al., "Arterial dissections following cervical manipulation: the chiropractic experience". *CMAJ*. 2001 Oct 2; 165 (7): 905-6
- 25) Ernst E., "Vascular accidents after neck manipulation: cause or coincidence?". *Int J Clin Pract*. 2010; 64 (6): 673-7.
- 26) Haldeman S. et al., "Risk factors and precipitating neck movements causing vertebrobasilar artery dissection after cervical trauma and spinal manipulation". *Spine (Phila Pa 1976)*. 1999; 24 (8): 785-94.
- 27) Haldeman S. et al., "Stroke, cerebral artery dissection, and cervical spine manipulation therapy". *J Neurol*. 2002; 249 (8): 1098-104.
- 28) Rushton A. et al., International framework for examination of the cervical region for potential of Cervical Arterial Dysfunction prior to Orthopaedic Manual Therapy intervention", *Man Ther*. 2014; 19 (3): 222-8.
- 29) Mitchell J., "Doppler insonation of vertebral artery blood flow changes associated with cervical spine rotation: Implications for manual therapists". *Physiother Theory Pract*. 2007; 23 (6): 303-13.
- 30) Erhardt J.W., et al., "The immediate effect of atlanto-axial high velocity thrust techniques on blood flow in the vertebral artery: A randomized controlled trial". *Man Ther*. 2015 Aug; 20 (4): 614-22.
- 31) Carnes D. et al., "Defining adverse events in manual therapies: A modified Delphi consensus study." *Man Ther*. 2010; 15 (1): 2-6.
- 32) Rubinstein S.M. et al., "Benign adverse events following chiropractic care for neck pain are associated with worse short-term outcomes but not worse outcomes at three months". *Spine (Phila Pa 1976)*. 2008; 33 (25): E950-6.

- 33) Farrar J. T. et al., "Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale". *Pain* 2001; 94: 149–58.
- 34) Whedon J.M. et al., "Risk of Traumatic Injury Associated With Chiropractic Spinal Manipulation in Medicare Part B Beneficiaries Aged 66 to 99 Years". *Spine (Phila Pa 1976)*. 2015; 40 (4): 264-70.
- 35) Whedon J.M. et al., "Risk of stroke after chiropractic spinal manipulation in medicare B beneficiaries aged 66 to 99 years with neck pain" *J Manipulative Physiol Ther*. 2015; 38 (2): 93-101.
- 36) Haldeman S. et al., "Stroke, cerebral artery dissection, and cervical spine manipulation therapy". *J Neurol* (2002) 249: 1098–1104.
- 37) Haldeman S. et al., "Clinical perceptions of the risk of vertebral artery dissection after cervical manipulation: the effect of referral bias". *Spine J*. 2002; 2 (5): 334-42.
- 38) Malone D.G. "Complications of cervical spine manipulation therapy: 5-year retrospective study in a single-group practice." *Neurosurg Focus*. 2002; 13 (6): ecp1.
- 39) Stevinson C. et al., "Neurological complication of cervical spine manipulation". *J R Soc Med*. 2001; 94 (3): 107-10.
- 40) Smith W.S. et al., "Spinal manipulative therapy is an independent risk factor for vertebral artery dissection". *Neurology*. 2003; 60 (9): 1424-8.
- 41) Cassidy J.D. et al., "Risk of vertebrobasilar stroke and chiropractic care: results of a population-based case-control and case-crossover study". *J Manipulative Physiol Ther*. 2009; 32 (2 Suppl): S201-8.
- 42) Senstad et al., "Frequency and characteristics of side effects of spinal manipulative therapy". *Spine (Phila Pa 1976)*. 1997; 22 (4): 435-40.
- 43) Gutmann G., "Injuries to the vertebral artery caused by manual therapy" *Manuelle Medizin*. 1983; pp. 2–14.

- 44) Robertson JT. Author's rebuttal [letter]. *Stroke*. 1982; 13: 260–261.
- 45) Di Fabio RP. "Manipulation of the cervical spine: risks and benefits". *Phys Ther*. 1999; 79: 50–65.
- 46) Lee K. P. et al., "Neurologic complications following chiropractic manipulation: a survey of California neurologists". *Neurology*. 1995; 45: 1213–1215.
- 47) Thomas L.C. et al., "Risk factors and clinical features of craniocervical arterial dissection". *Man Ther*. 2011 Aug; 16 (4): 351-6.
- 48) Béyot Y. et al., "Characteristics and outcomes of patients with multiple cervical artery dissection". *Stroke*. 2014 Jan;45(1):37-41.
- 49) Assendelft W. J. et al., "Complications of spinal manipulation: a comprehensive review of the literature". *J Fam Pract*. 1996; 42 (5): 475-80.
- 50) Stevinson C. and Ernst E., "Risks associated with spinal manipulation." *Am J Med*. 2002; 112 (7): 566-71.
- 51) Wynd S. et al., "The quality of reports on cervical arterial dissection following cervical spinal manipulation". *PLoS ONE*. 2013; 8 (3).
- 52) Powell FC et al., "A risk/benefit analysis of spinal manipulation therapy for relief of lumbar or cervical pain". *Neurosurgery*. 1993; 33: 73–79.
- 53) Dabbs W. and Lauretti W. J., "A risk assessment of cervical manipulation vs. NSAIDs for the treatment of neck pain". *J Manipulative Physiol Ther*. 1995 Oct; 18 (8): 530-6.

Ringraziamenti

Con queste parole finali intendiamo ringraziare tutte le persone che ci hanno accompagnato in questo percorso e, in qualche modo, hanno contribuito alla sua realizzazione.

In particolare:

Grazie, a tutti i familiari che, ancora una volta, ci hanno supportato e sopportato con grande affetto.

Grazie, a Marco Minacci che, con massima professionalità e disponibilità, ci ha guidato durante la realizzazione del lavoro svolto.

Grazie, agli insostituibili Leonardo e Giulia che, camminando con noi, ci hanno regalato dei momenti speciali, rendendo indimenticabile questa esperienza.