



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

Infiltrazione di corticosteroidi nei principali quadri patologici muscolo-scheletrici dell'arto superiore: quali evidenze a supporto di tale pratica? Revisione della letteratura

Candidato:

Beatrice Di Lernia

Relatore:

Marco Strobe

Ai miei genitori e a mia sorella
che mi hanno sostenuto in questo anno e
ai miei nipoti Matteo e Lidia

INDICE	3
ABSTRACT	4
1. INTRODUZIONE	6
1.1 LE PRINCIPALI INDICAZIONI DELLE INFILTRAZIONI DI CORTICOSTERODI	7
1.2 ASPETTI TECNICI FONDAMENTALI DEL PROCEDIMENTO	7
1.3 TIPI DI PREPARATI UTILIZZATI	8
1.4 LA SCELTA DELL'AGENTE FARMACOLOGICO	9
1.5 CONTRONDIRICAZIONI E CAUTELE	10
1.6 POSSIBILI EFFETTI COLLATERALI	10
2. MATERIALI E METODI	11
2.1 STRATEGIE DI RICERCA PER L'IDENTIFICAZIONE DEGLI STUDI	11
2.2 CRITERI DI ELIGIBILITÀ PER LA SELEZIONE DEGLI STUDI	12
2.3 CRITERI PER LA VALUTAZIONE DELLA QUALITÀ METODOLOGICA	13
2.4 CRITERI PER LA VALUTAZIONE DEI LIVELLI DI EVIDENZA	14
3. RISULTATI	15
3.1 RISULTATI DELLA RICERCA	16
3.2 FLOW CHART SELEZIONE ARTICOLI	17
3.3 ESTRAZIONE DEI DATI	18
3.4 VALUTAZIONE DELLA QUALITÀ METODOLOGICA	19
4. DISCUSSIONE	39
4.1 SINTESI DELLE EVIDENZE	39
4.1.1 INIEZIONI DI CORTICOSTEROIDI E PATOLOGIE DI SPALLA	39
4.1.2 INIEZIONI DI CORTICOSTEROIDI E PATOLOGIE DI GOMITO	40
4.1.3 INIEZIONI DI CORTICOSTEROIDI E PATOLOGIE DEL POLSO E DELLA MANO	41
4.2 LIMITI DELLO STUDIO	42
5. CONCLUSIONI	43
5.1 IMPLICAZIONI PER LA PRATICA CLINICA	43
5.2 IMPLICAZIONI PER LA RICERCA	43
6. BIBLIOGRAFIA	44

ABSTRACT

INTRODUZIONE

Le infiltrazioni con corticosteroidi sono utilizzate nella pratica clinica quotidiana per ridurre il processo infiammatorio articolare in toto, con diminuzione del dolore e del gonfiore, nell'ambito di numerose patologie del sistema muscolo-scheletrico e non.

In base all'effetto desiderato e alla patologia che affligge il paziente, è possibile scegliere la tipologia di corticosteroidi da utilizzare. Sono disponibili corticosteroidi a rapida azione e di breve durata, utili in caso di patologie acute in cui si vuole ottenere un effetto immediato e corticosteroidi ad azione più lenta, ma prolungata, che si utilizzano invece in caso di patologie croniche.

Le infiltrazioni di cortisonici prevedono l'iniezione del farmaco direttamente nell'articolazione interessata da processi infiammatori. Il razionale di un simile trattamento va ricercato negli effetti terapeutici dei corticosteroidi e nella possibilità di circoscriverne gli effetti collaterali, sicuramente maggiori quando il farmaco viene assunto per via orale. Sebbene solo una piccola quota del farmaco iniettato raggiunge il circolo sistemico, limitando così gli effetti collaterali, anche a livello articolare l'abuso di questi farmaci può causare importanti conseguenze.

Lo schema terapeutico varia in base al tipo di patologia e alla sua gravità. L'approccio standard prevede un'infiltrazione a settimana per un numero variabile di volte compreso tra le tre e le sei volte, ma in virtù dei possibili effetti collaterali si raccomanda di non superare le tre infiltrazioni all'anno, separandole di almeno un mese.

OBIETTIVO

L'obiettivo di questo elaborato è indagare le prove di efficacia a sostegno dell'iniezione di corticosteroidi nei principali quadri patologici muscolo-scheletrici dell'arto superiore e le eventuali conseguenze pato-anatomo-fisiologiche e funzionali nell'utilizzo di tale pratica.

MATERIALI E METODI

Per soddisfare gli obiettivi dell'elaborato è stata effettuata una revisione sistematica della letteratura scientifica riguardante l'efficacia delle iniezioni di corticosteroidi nei principali quadri muscolo-scheletrici dell'arto superiore. La ricerca è stata condotta consultando rispettivamente le banche dati elettroniche Medline, attraverso il motore di ricerca Pubmed, PEDro e Cochrane Library nel periodo compreso tra Settembre 2015 e Aprile 2016. Non sono stati posti limiti temporali in modo da includere il maggior numero di studi. Nello studio sono stati inclusi RCT, systematic reviews e meta-analysis, in lingua inglese o italiana, che fossero pertinenti con l'obiettivo dell'elaborato.

Per la valutazione della qualità metodologica degli RCT è stata utilizzata la PEDro scale.³⁶

Per la valutazione e la classificazione dei livelli di evidenza è stato invece utilizzato il sistema proposto da Sackett²⁷ che integra i sistemi di Oxford e Mac Dermid che analizzano rispettivamente la qualità delle evidenze (validità interna) e la forza (validità esterna) delle raccomandazioni.

RISULTATI

La selezione effettuata dopo la ricerca sulle tre banche dati elettroniche, portò all'individuazione di 420 articoli. Dopo aver eliminato gli articoli che si ripresentavano nelle diverse ricerche all'interno di ogni database, sono stati rilevati 205 articoli. Successivamente sono stati revisionati tutti i titoli degli articoli per valutarne la pertinenza rispetto all'obiettivo di questo elaborato e secondariamente gli abstract degli studi potenzialmente pertinenti. Sono stati così selezionati 81 articoli, dei quali 64 erano RCT e 17 erano systematic reviews. Le revisioni sistematiche sono state poi prese in considerazione per verificare se all'interno del loro studio, erano stati eventualmente inclusi studi primari o secondari, già emersi dalla ricerca. Si è giunti così a selezionare 46 articoli sui quali è stata fatta una seconda e più approfondita revisione tramite la lettura del full text. Sono stati presi in considerazione solamente 34 articoli in quanto disponibili in formato full text. La lettura dei full text ha portato alla selezione di 27 articoli, dei quali 13 erano RCT e 14 erano systematic reviews, che permettevano di soddisfare pienamente gli obiettivi dello studio.

CONCLUSIONI

IMPLICAZIONI PER LA PRATICA CLINICA

La terapia infiltrativa con corticosteroidi rappresenta un approccio efficace per il trattamento di numerose patologie muscolo-scheletriche dove prevale la componente infiammatoria acuta, che può caratterizzare anche patologie degenerative.

La terapia infiltrativa con corticosteroidi è quasi sempre efficace a breve termine, ma occorre comunque avere sempre presente le possibili controindicazioni, prima fra tutte la somministrazione di più di tre iniezioni in un anno nella stessa sede, per non correre il rischio di un deterioramento della cartilagine.

IMPLICAZIONI PER LA RICERCA

Sono necessari ulteriori studi di alta qualità metodologica a sostegno dell'efficacia delle iniezioni di corticosteroidi in particolare nel trattamento a lungo termine del dolore alla spalla, in seguito a sindrome da impingement e disordini della CdR, e nel trattamento delle patologie del polso e della mano.

1. INTRODUZIONE

Le infiltrazioni con corticosteroidi sono utilizzate nella pratica clinica quotidiana per ridurre l'infiammazione articolare nell'ambito di numerose patologie del sistema muscolo-scheletrico e non. Negli ultimi anni è andato delineandosi maggiormente il ruolo dell'infiammazione nell'insorgenza e nel mantenimento di alcune patologie articolari. Tra queste, l'osteoartrosi, definita da sempre una patologia degenerativa, ma nell'ultimo decennio considerata, in misura maggiore, una patologia in cui la componente infiammatoria sembra svolgere un ruolo fisiopatologico importante.⁴ Secondo alcuni studi, infatti, le citochine infiammatorie e i mediatori rilasciati dal tessuto sinoviale (interleuchine, prostaglandine, MMP, NO), potrebbero avere una funzione chiave nel destabilizzare l'equilibrio fra danno e riparazione tissutale, alla base dell'insorgenza della patologia.²⁵

L'azione antiflogistica dei corticosteroidi si esplica attraverso l'interazione con recettori intracellulari producendo modifiche nella trascrizione genica. La conseguenza dell'inibizione dei fattori di trascrizione, a livello articolare, è l'inibizione dei fattori coinvolti nella produzione di COX-2, e successivamente prostaglandine, citochine (come le interleuchine), MMP (es. collagenasi) e NO; tutti fattori che risultano alterati in presenza di flogosi. Altri effetti antinfiammatori sono il ridotto afflusso e la diminuzione dell'attività dei leucociti e la riduzione della chemiotassi di neutrofili e macrofagi. Il tutto si traduce in una riduzione del processo infiammatorio in toto, con diminuzione del dolore e del gonfiore.²⁵

Tabella 1 POTENZE RELATIVE E DURATA DELL'EFFETTO DEI PRINCIPALI CORTICOSTEROIDI ⁹			
	RELATIVA POTENZA ANTI-INFIAMMATORIA	DURATA D'AZIONE (Emivita biologica in ore)	CAPACITA' RITENZIONE DI SODIO
IDROCORTISONE	1	Breve (8-12)	1
CORTISONE	0,8	Breve (8-12)	0,8
PREDNISONE	4	Intermedia (12-35)	0,8
PREDNISOLONE	4	Intermedia (12-35)	0,8
METILPREDNISOLONE	5	Intermedia (12-35)	0,5
TRIAMCINOLONE	5	Intermedia (12-35)	0
BETAMETASONE	25	Lunga (36-72)	0
DEXAMETASONE	25	Lunga (36-72)	0

1.1 LE PRINCIPALI INDICAZIONI DELLE INFILTRAZIONI DI CORTICOSTEROIDI

Le infiltrazioni di corticosteroidi sono utilizzate nel trattamento conservativo di patologie articolari che riconoscono una componente infiammatoria, quali l'artrite reumatoide, l'artrite psoriasica, l'artrite gottosa e l'acutizzazione di processi artrosici. Analogamente, i corticosteroidi possono essere iniettati localmente per trattare tendiniti e borsiti.

Nella pratica clinica ortopedico/reumatologica esistono due grandi tipologie di pazienti su cui utilizzare tali preparati. Da un lato vi sono i soggetti affetti da malattia infiammatoria cronica autoimmune, come l'artrite reumatoide, non responsivi alla terapia sistemica e nei quali l'infiltrazione viene effettuata allo scopo di eliminare la flogosi residua. In questi casi l'atteggiamento migliore ai fini della prevenzione del danno articolare è rappresentato dal "tight control". Dall'altro, vi sono i soggetti affetti da patologia classicamente considerata degenerativa, come l'osteoartrosi, in cui vi è una lenta degenerazione cartilaginea, ma vi possono essere dei processi infiammatori. Gli eventi di flogosi acuta, anche in caso di patologia degenerativa, sono quelli in cui è maggiormente indicata la terapia steroidea. In quest'ambito non ci si devono attendere risultati di preservazione del tessuto cartilagineo, ottenibili invece a flogosi spenta mediante viscosupplementazione.⁶

1.2 ASPETTI TECNICI FONDAMENTALI DEL PROCEDIMENTO

L'infiltrazione di corticosteroidi va effettuata direttamente a livello della struttura articolare interessata dalla flogosi con l'obiettivo di massimizzare l'azione anti-infiammatoria locale e circoscrivere quanto più possibile gli effetti collaterali, sicuramente maggiori con l'assunzione del farmaco per via orale.

Le infiltrazioni di cortisonici possono essere utilizzate come monoterapia in pazienti che non tollerano trattamenti sistemici, ma possono essere anche utilizzate come terapia locale in aggiunta alla terapia sistemica.

Va sottolineato che le infiltrazioni di corticosteroidi possono essere eseguite non solo in tutte le articolazioni diartrodiali, ma anche nelle borse e nelle guaine tendinee ad esse adiacenti, con lo scopo di ridurre la flogosi.

In caso di versamento articolare, è opportuno aspirare il liquido sinoviale contenuto e successivamente portare a termine l'infiltrazione. In caso di dubbia diagnosi o di sospetta sepsi, è preferibile eseguire un'artrocentesi e inviare in laboratorio il liquido sinoviale per l'effettuazione di un esame chimico, fisico e colturale prima di eseguire l'infiltrazione.

Il beneficio che il paziente può trarre da questo tipo di terapia si instaura mediamente 48 ore dopo l'effettuazione dell'infiltrazione e il massimo beneficio si ha generalmente nelle prime 4 settimane.⁶

1.3 TIPI DI PREPARATI UTILIZZATI

In base all'effetto desiderato e alla patologia che affligge il paziente, è possibile scegliere la tipologia di corticosteroidi da utilizzare. Si distinguono fondamentalmente due grandi classi: gli idrosolubili ad azione rapida e i cristallizzati a lento rilascio.

Tra gli idrosolubili ad azione rapida, i principali sono l'idrocortisone, con potenza relativa pari a 1, rapido effetto, ma anche molto breve durata d'azione e il betametasone, dalla potenza relativa pari a 25, effetto rapido e durata d'azione medio-prolungata.

Tra i cristallizzati a lento rilascio si distinguono tre molecole: metilprednisolone acetato (in commercio anche insieme con lidocaina), con potenza relativa pari a 5, comparsa dell'effetto moderata (48 ore), e durata dell'azione medio-prolungata; triamcinolone acetonide, con potenza relativa pari a 5, comparsa dell'effetto moderata (48 ore) e durata d'azione prolungata; triamcinolone esacetonide, con potenza relativa pari a 5, comparsa dell'effetto moderata (48 ore) e durata d'azione molto prolungata.⁹

Tabella 2 CORTISONICI A USO INFILTRATIVO ⁹			
TIPO	MOLECOLA	COMPARSA DELL'EFFETTO	DURATA DELL'EFFETTO
IDROSOLUBILI Ad azione rapida	Idrocortisone	Rapida	Molto breve
	Betametasone	Rapida	Prolungata
CRISTALLIZZATI A lento rilascio	Metilprednisolone acetato	Moderata	Medio-prolungata
	Triamcinolone acetonide	Moderata	Prolungata
	Triamcinolone esacetonide	Moderata	Molto prolungata

1.4 LA SCELTA DELL'AGENTE FARMACOLOGICO

La scelta dell'agente dipende dall'effetto desiderato e dal tipo di sito da iniettare. Nel caso di una condizione acuta, in cui è richiesto un effetto immediato (es. sindrome del tunnel carpale) è appropriato un agente ad azione rapida e prolungata (betametasona) o cristallizzati. Nel caso di una condizione infiammatoria localizzata vicino alla cute (es. epicondilite) o vicino a cuscinetti adiposi (es. fascia plantare) è preferibile utilizzare preparati non cristallizzati, che possono provocare più facilmente necrosi adipocitica e depigmentazione cutanea.⁹

Nel caso di una condizione infiammatoria cronica (es. artrite reumatoide) si preferiscono steroidi a maggior durata d'azione come i cristallizzati. Anche nell'interessamento di articolazioni medie o grandi (spalla, anca, ginocchio, gomito) si utilizzano più spesso i preparati cristallizzati, che risultano più efficaci e duraturi nel tempo. Al contrario, in caso di piccole articolazioni i cristallizzati possono causare più facilmente necrosi tissutale locale; di conseguenza, a seconda della gravità dell'infiammazione, vengono scelti i cristallizzati per flogosi maggiori, gli idrosolubili per flogosi minori.⁹

Tabella 3 SCELTA DEL TIPO DI STEROIDE IN BASE ALLA CONDIZIONE PATOLOGICA DA TRATTARE ⁹	
CONDIZIONE PATOLOGICA	TIPO DI STEROIDE
Acuta, che richiede un effetto immediato	Ad azione rapida e prolungata
Condizione infiammatoria vicina alla cute o vicino ai cuscinetti adiposi	Non cristallizzati
Infiammatoria cronica	Cristallizzati, a lunga durata d'azione
Medie e grandi articolazioni	Cristallizzati
Piccole articolazioni	Cristallizzati, per flogosi maggiori Idrosolubili, per flogosi minori

Anche la scelta delle dosi da iniettare naturalmente varia a seconda della grandezza dell'articolazione. Prendendo come unità di misura il mg di triamcinolone, il range per le piccole articolazioni (mani e piedi) è compreso tra 2,5 e 10, per le medie articolazioni (quali gomito e polso) varia da 10 a 25, mentre per le grosse articolazioni (come ginocchia, spalla, anca) va da 25 a 40.⁹

Tabella 4 DOSI IN BASE ALLE ARTICOLAZIONI DA TRATTARE ⁹		
ARTICOLAZIONI		DOSE (mg)
PICCOLE	Mani, piedi	2,5-10
MEDIE	Gomito, polso	10-25
GRANDI	Spalla, anca, ginocchio	25-40

1.5 CONTRONDICAZIONI E CAUTELE

Per tutti i farmaci, anche per i corticosteroidi impiegati per via intrarticolare, esistono alcune controindicazioni. È importante ricordare che non devono essere infiltrati pazienti in trattamento con anticoagulante assunto per via orale a causa dell'elevato rischio di ematoma legato alla manovra iniettiva. Inoltre non devono essere infiltrati pazienti portatori di protesi a livello dell'articolazione bersaglio, in quanto potenziale veicolo di infezione.

Deve essere necessariamente adottata una tecnica che garantisca la sterilità durante la manovra infiltrativa per ridurre al minimo il potenziale rischio infettivo dovuto all'iniezione. Per lo stesso motivo, non devono essere effettuate infiltrazioni di corticosteroidi in caso di dubbia infezione, sia nell'articolazione da infiltrare sia in caso di sospetta infezione sistemica.

Occorre ancora ricordare che non devono essere praticate più di tre iniezioni di steroidi all'anno a livello della medesima sede. Se il ricorso alla terapia infiltrativa con corticosteroidi fosse più frequente vi potrebbe essere il rischio di deterioramento della cartilagine articolare e di un più rapido peggioramento clinico correlato alla ridotta percezione del dolore della struttura patologica infiltrata (articolazione o tendine) su cui grava un carico meccanico.⁶

1.6 POSSIBILI EFFETTI COLLATERALI

La terapia infiltrativa con corticosteroidi può presentare alcuni effetti collaterali. In alcuni casi si ha la riacutizzazione del dolore dovuta alla cristallizzazione dello steroide iniettato. Si tratta di un fenomeno che può durare alcuni giorni: di solito è sufficiente mettere del ghiaccio a livello del sito di iniezione per risolvere il problema. Un altro effetto collaterale è costituito dalla necrosi adipocitica, con conseguente depigmentazione cutanea permanente, in caso di accidentale iniezione nel tessuto sottocutaneo di preparati cortisonici cristallizzati.²⁸ In rari casi, in soggetti predisposti, può verificarsi osteonecrosi, cioè necrosi del tessuto osseo a livello dell'articolazione infiltrata. Infine, da ricordare la possibilità, in corso di iniezione, di iperglicemia transitoria in pazienti affetti da diabete.²⁰

2. MATERIALI E METODI

2.1 STRATEGIE DI RICERCA PER L'IDENTIFICAZIONE DEGLI STUDI

Per soddisfare gli obiettivi dell'elaborato è stata effettuata una revisione sistematica della letteratura scientifica riguardante l'efficacia delle iniezioni di corticosteroidi nei principali quadri patologici muscolo-scheletrici dell'arto superiore. La ricerca è stata condotta consultando rispettivamente le banche dati elettroniche Medline, attraverso il motore di ricerca Pubmed, PEDro e Cochrane Library nel periodo compreso tra Settembre 2015 e Aprile 2016. Non sono stati posti limiti temporali in modo da includere il maggior numero di studi.

La selezione degli articoli è stata effettuata in funzione di un quesito clinico formulato seguendo la metodologia PICOM.

P: pazienti adulti con disturbi muscolo-scheletrici all'arto superiore
I: iniezioni di corticosteroidi
C: placebo/controllo
O: riduzione sintomatologia dolorosa/disabilità
M: RCT, systematic reviews e meta-analysis

Qual è l'efficacia dell'iniezione di corticosteroidi, nella riduzione del dolore e della disabilità, su pazienti con disturbi muscolo-scheletrici all'arto superiore?

Su Medline e Cochrane Library è stata effettuata una ricerca per i termini Mesh, per la rilevazione delle parole-chiave. Le parole-chiave utilizzate sono state "injection, intra-articular", "infiltration" e "corticosteroid", associate a termini inerenti l'indagine mediante l'utilizzo degli operatori booleani AND e OR.

Ciò ha permesso di generare le seguenti stringhe di ricerca:

Medline

- "Injections, intra-articular" [Mesh] OR infiltration AND corticosteroid AND shoulder;
- "Injections, intra-articular" [Mesh] OR infiltration AND corticosteroid AND elbow;
- "Injections, intra-articular" [Mesh] OR infiltration AND corticosteroid AND wrist;
- "Injections, intra-articular" [Mesh] OR infiltration AND corticosteroid AND hand;

PEDro

- Injection AND corticosteroid AND shoulder;
- Injection AND corticosteroid AND elbow;
- Injection AND corticosteroid AND wrist;
- Injection AND corticosteroid AND hand;

Cochrane Library

- “Injection, intra-articular” [Mesh] OR infiltration AND corticosteroid AND shoulder;
- “Injection, intra-articular” [Mesh] OR infiltration AND corticosteroid AND elbow;
- “Injection, intra-articular” [Mesh] OR infiltration AND corticosteroid AND wrist;
- “Injection, intra-articular” [Mesh] OR infiltration AND corticosteroid AND hand;

2.2 CRITERI DI ELIGIBILITA' PER LA SELEZIONE DEGLI STUDI

CRITERI DI INCLUSIONE

Sono stati selezionati gli articoli sulla base dei seguenti criteri di inclusione:

- articoli pertinenti con l'obiettivo dell'elaborato, ovvero le iniezioni di corticosteroidi nelle principali patologie muscolo-scheletriche dell'arto superiore;
- disegno di studio selezionato: RCT, systematic reviews e meta-analysis;
- articoli in lingua inglese o italiana;
- articoli inerenti l'umano;
- articoli ottenuti attraverso la ricerca sul database PEDro che presentavano un punteggio ≥ 6 alla PEDro scale;
- abstract consultabile;
- articoli il cui full text fosse disponibile. La ricerca del “full text” degli articoli selezionati è avvenuta direttamente sulle riviste scientifiche di pubblicazione per mezzo del loro formato elettronico disponibile gratuitamente tramite la biblioteca dell'Università degli Studi di Genova, o, in alternativa per alcuni articoli, utilizzando il motore di ricerca Google Scholar;

CRITERI DI ECLUSIONE

I criteri di esclusione selezionati sono stati i seguenti:

- articoli non pertinenti con l'obiettivo dell'elaborato;
- articoli non rilevanti ai fini dell'indagine;
- disegno dello studio non appropriato;
- articoli non in lingua inglese o italiana;
- articoli non inerenti l'umano;
- articoli ottenuti attraverso la ricerca sul database PEDro che non presentavano un punteggio ≥ 6 alla PEDro scale;
- abstract non consultabile;
- articoli il cui full text non fosse disponibile;

2.3 CRITERI PER LA VALUTAZIONE DELLA QUALITÀ METODOLOGICA

Per la valutazione della qualità metodologica degli RCT sono stati proposti numerosi metodi. Nella presente revisione è stata utilizzata la PEDro scale. Si tratta di uno strumento sviluppato dal Centre for Evidence Based Practice in Australia per la valutazione della validità interna degli RCT e CT e l'interpretabilità dei dati estrapolati. Questa scala rasenta alti valori di affidabilità (kappa ranged from $k = .611$ to $.88$; inter-rater reliability from $ICC = .39$ to $.91$),²³ nonostante non siano considerate la validità esterna e la misura dell'effetto del trattamento. La PEDro scale, basata sulla lista Delphi sviluppata da Verhagen e colleghi, è strutturata in 11 item, ognuno valutato come presente -1- o assente -0-, con un punteggio totale di 10. Secondo quanto indicato dagli autori, il primo criterio non contribuisce al calcolo del punteggio finale.³⁶

Foley ha proposto un sistema per interpretare la qualità degli studi, basandosi sul punteggio della PEDro scale, classificandoli come³⁴

- “excellent”: score da 9 a 10
- “good”: score da 6 a 8
- “fair”: score da 4 a 5
- “poor”: score < 4

La tabella seguente riporta gli undici criteri della PEDro scale.

Tabella 5: Scala PEDro – Criteri di valutazione “SI” o “NO”
1. I criteri di elegibilità sono stati specificati?
2. I pazienti sono stati assegnati ai gruppi in modo casuale (randomizzato)?
3. L'assegnazione dei pazienti è stata effettuata in “cieco”?
4. I gruppi erano simili all'inizio dello studio per quanto riguarda i più importanti indicatori prognostici?
5. I pazienti hanno ricevuto il trattamento in “cieco”?
6. I terapeuti erano hanno erogato il trattamento in “cieco”?
7. Chi ha misurato gli outcomes era in “cieco”?
8. Almeno l'85% dei pazienti inizialmente assegnati ai gruppi ha terminato lo studio e ha fornito le misure di almeno un outcome chiave?
9. Nell'analisi dei dati è stato utilizzato il principio della “intention to treat)?
10. I risultati della comparazione statistica tra i gruppi sono riportati per almeno uno degli obiettivi chiave? (Pvalue)
11. Lo studio fornisce misure corredate degli indici di variabilità per almeno uno degli obiettivi chiave? (IC)
NB: Il primo criterio non viene usato per calcolare i punteggi di PEDro

2.4 CRITERI PER LA VALUTAZIONE DEI LIVELLI DI EVIDENZA

In letteratura esistono diverse proposte per la valutazione e la classificazione dei livelli di evidenza. In questo elaborato è stato utilizzato il sistema proposto da Sackett.²⁷ Questa classificazione integra i sistemi di Oxford e Mac Dermid che analizzano rispettivamente la qualità delle evidenze (validità interna) e la forza (validità esterna) delle raccomandazioni. La classificazione si struttura in 5 dimensioni con significatività decrescente:

- Level 1a: due o più RCT “good-to excellent” (PEDro ≥ 6) riportano evidenze sull’efficacia dell’intervento
- Level 1b: solo un RCT “good-to excellent” (PEDro ≥ 6) riporta evidenze sull’efficacia dell’intervento
- Level 2a: uno o più RCT “fair-quality” (PEDro = 4-5) riporta evidenze sull’efficacia dell’intervento
- Level 2b: un RCT “poor-quality” (PEDro ≤ 3) e i trials non randomizzati riportano evidenze sull’efficacia dell’intervento
- Level 3: diversi studi pre-post design o il consensus di un panel di esperti riporta evidenze sull’efficacia dell’intervento
- Level 4: risultati conflittuali di due o più studi con caratteristiche simili in termini di disegno e qualità
- Level 5: assenza di disegni sperimentali

3. RISULTATI

La strategia di ricerca su Medline ha portato all'individuazione di 536 articoli. Dopo l'applicazione dei filtri inerenti la specie (umano), la lingua (inglese o italiana) e il disegno di studio (RCT, systematic reviews e meta-analysis) sono stati rilevati 173 articoli. Dalla strategia di ricerca su PEDro sono emersi 67 articoli. Si è scelto di selezionare systematic reviews e clinical trials in lingua inglese o italiana e clinical trials che presentavano un punteggio ≥ 6 alla PEDro scale, ottenendo così 44 articoli. La strategia di ricerca su Cochrane Library ha portato all'individuazione di 207 articoli. Si è scelto di selezionare soltanto Cochrane reviews, other reviews e trials, ottenendo così 203 articoli. La selezione effettuata dopo la ricerca sulle tre banche dati elettroniche, da cui sono emersi 798 articoli, ha così portato ad ottenere 420 articoli. Dopo aver eliminato gli articoli che si ripresentavano nelle diverse ricerche all'interno di ogni database, sono stati rilevati 205 articoli. Successivamente sono stati revisionati tutti i titoli degli articoli per valutarne la pertinenza rispetto all'obiettivo di questo elaborato e secondariamente gli abstract degli studi potenzialmente pertinenti. Gli articoli esclusi in quanto non inerenti con l'argomento trattato in questo studio o non rilevanti sono stati 124. Sono stati così selezionati 81 articoli, dei quali 64 erano RCT e 17 erano systematic reviews. Le revisioni sistematiche sono state poi prese in considerazione per verificare se all'interno del loro studio, erano stati eventualmente inclusi studi primari o secondari, già emersi dalla ricerca. Dal processo di selezione sono stati così esclusi 35 articoli. Si è giunti così a selezionare 46 articoli sui quali è stata fatta una seconda e più approfondita revisione tramite la lettura del full text. Sono stati presi in considerazione solamente 34 articoli in quanto disponibili in formato full text. La lettura dei full text ha portato alla selezione di 27 articoli, dei quali 13 erano RCT e 14 erano systematic reviews, che permettevano di soddisfare pienamente gli obiettivi dello studio. 6 articoli sono stati esclusi in quanto considerati metodologicamente non accettabili. La qualità metodologica degli studi rimanenti è risultata buona, con 1 lavoro classificato come "excellent" e 12 come "good". Riguardo ai livelli di evidenza e delle raccomandazioni, gli studi sono stati classificati con livello 1b.

3.1 RISULTATI DELLA RICERCA

Medline

- “Injections, intra-articular” [Mesh] OR infiltration AND corticosteroid AND shoulder: 239→84
- “Injections, intra-articular” [Mesh] OR infiltration AND corticosteroid AND elbow: 88→33;
- “Injections, intra-articular” [Mesh] OR infiltration AND corticosteroid AND wrist: 59→17;
- “Injections, intra-articular” [Mesh] OR infiltration AND corticosteroid AND hand: 150→39;

PEDro

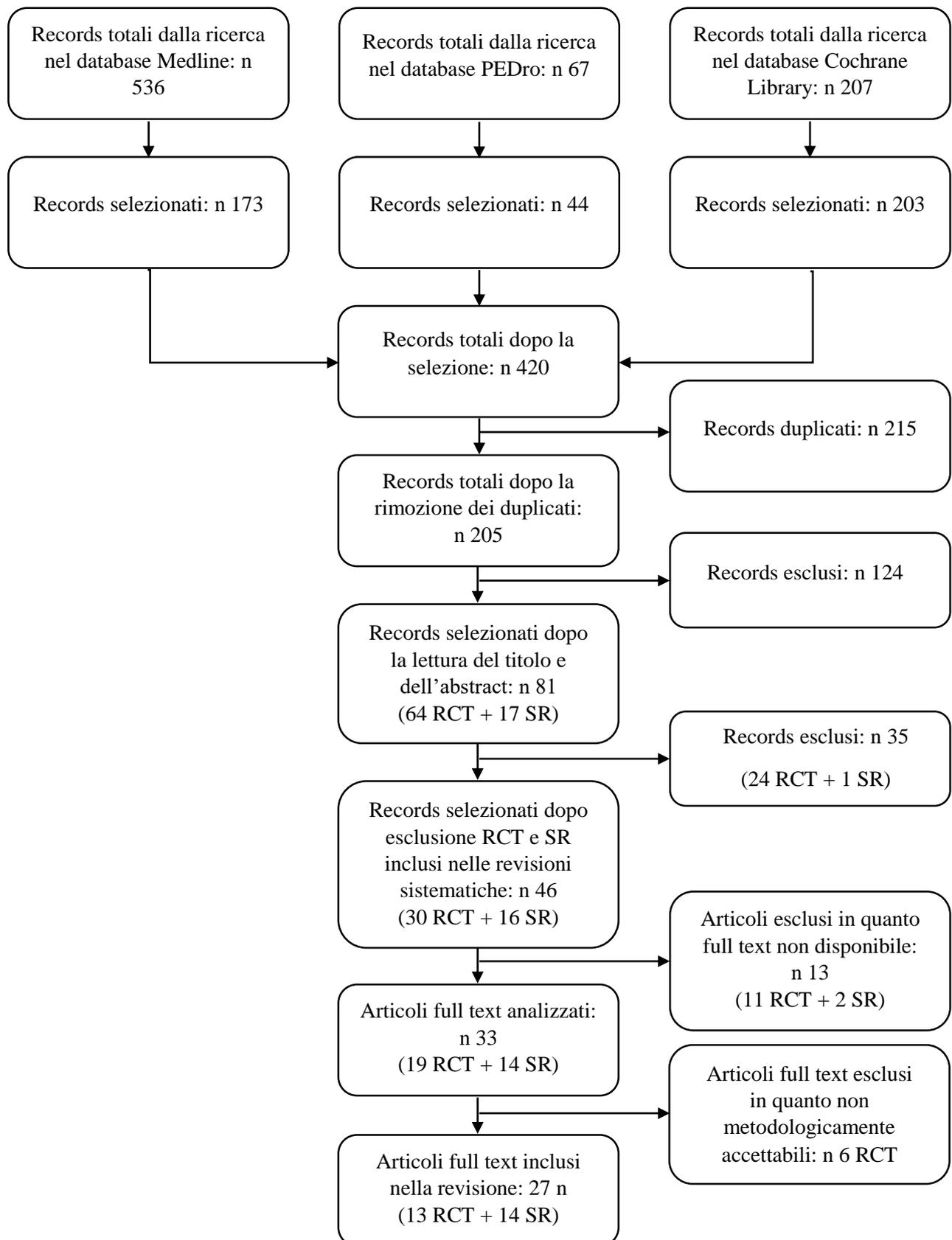
- Injection AND corticosteroid AND shoulder: 28→16;
- Injection AND corticosteroid AND elbow: 23→17;
- Injection AND corticosteroid AND wrist: 7→5;
- Injection AND corticosteroid AND hand: 9→6;

Cochrane Library

- “Injection, intra-articular” [Mesh] OR infiltration AND corticosteroid AND shoulder: 85→82;
- “Injection, intra-articular” [Mesh] OR infiltration AND corticosteroid AND elbow: 36→35;
- “Injection, intra-articular” [Mesh] OR infiltration AND corticosteroid AND wrist: 19→19;
- “Injection, intra-articular” [Mesh] OR infiltration AND corticosteroid AND hand: 67→67;

3.2 FLOW CHART SELEZIONE ARTICOLI

Di seguito è riportata la flow chart della procedura di selezione che ha condotto alla scelta finale degli articoli.



3.3 ESTRAZIONE DEI DATI

Il processo metodologico di selezione ha portato all'individuazione di 27 articoli di cui 13 RCT e 14 systematic reviews.

I risultati ottenuti al termine della procedura di selezione sono stati suddivisi secondo la tipologia di studi a cui facevano riferimento:

- studi appartenenti alla ricerca primaria (RCT), in cui sono riportati i risultati relativi a Tipo di Studio, Disegno, Diagnosi, Campione, Intervento, Outcome e Risultati
- studi appartenenti alla ricerca secondaria (Systematic reviews e meta-analysis), in cui sono riportati i risultati relativi a Tipo di Studio, Disegno, Diagnosi, Risultati e Conclusioni

I dati degli studi inclusi sono stati estratti e inseriti all'interno di tabelle sinottiche al fine di facilitarne il confronto.

Il numero degli studi non ritenuti idonei e i relativi criteri di esclusione sono riportati nella tabella seguente.

NUMERO DEGLI STUDI ESCLUSI		CRITERI DELL'ESCLUSIONE	
215	215	Articoli esclusi in quanto duplicati	
83	63	Articoli non pertinenti con l'obiettivo dell'elaborato	Non inerenti con l'argomento trattato nello studio
	17		Infiltrazioni di corticosteroidi in quadri non muscolo-scheletrici
	3		Infiltrazioni di corticosteroidi in quadri muscolo-scheletrici, ma non appartenenti all'arto superiore
34	10	Articoli non rilevanti	Confronto tecniche di iniezione dei corticosteroidi
	6		Confronto vie di accesso/approccio delle iniezioni di corticosteroidi
	3		Confronto dosi consigliate nelle iniezioni di corticosteroidi
	15		Altri motivi
1	1	Abstract non disponibile	
5	1	Articoli esclusi in quanto non RCT o systematic reviews	Linea guida
	2		Studio pilota
	1		Studio prospettico
	1		Evidence-based medicine
1	1	Articoli non in lingua inglese o italiana	
34	34	RCT inclusi nelle systematic reviews	
13	11	Articoli esclusi in quanto full text non disponibile	RCT
	2		Systematic reviews
6	6	Articoli esclusi in quanto non metodologicamente accettabili	RCT

3.4 VALUTAZIONE DELLA QUALITA' METODOLOGICA

Il PEDro score dei 13 RCT analizzati è compreso in un range da 6 a 9 su 10, con una media di punteggio di 6,9.

Soltanto un lavoro è stato classificato come “excellent”.

I punteggi assegnati a ogni studio sono riportati nella tabella seguente. Le fonti di bias rilevate e maggiormente presenti negli studi inclusi hanno riguardato la mancanza del “cieco” da parte dei pazienti che hanno ricevuto il trattamento (10/13 - 77%) e da parte dei terapisti che hanno erogato il trattamento (10/13 - 77%) e la mancanza dell’analisi secondo il principio della “intention to treat” (8/13 - 62%).

Tabella 13 VALUTAZIONE DEGLI RCT INCLUSI NELLA REVISIONE UTILIZZANDO LA PEDRO SCALE											
STUDIO	PEDRO SCALE										SCORE
	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
Hay e al, 2003	1	1	1	0	0	1	1	1	1	1	8
Ginn e al, 2005	1	0	1	0	0	1	1	0	1	1	6
Eyigor e al, 2010	1	0	1	0	0	1	1	0	1	1	6
Johansson e al, 2011	1	1	1	0	0	1	0	1	1	1	7
Penning e al, 2014	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	8
Rhon e al, 2014	1	1	1	0	0	1	1	1	1	1	8
Lim e al, 2014	1	1	1	0	0	1	1	0	1	1	7
Gunduz e al, 2012	1	1	1	0	0	1	1	0	1	1	7
Jindal e al, 2013	1	0	1	0	0	1	1	0	1	1	6
Mardani e al, 2013	1	0	1	1	0	0	1	0	1	1	6
Olaussen e al, 2015	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	9
Kucuksen e al, 2013	1	0	1	0	0	1	1	0	1	1	6
Jahangiri e al, 2014	1	1	1	1	1	0	1	0	0	0	6

Tabella 6 Studi primari inclusi (RCT) relativi alle iniezioni di corticosteroidi nelle patologie muscolo-scheletriche inerenti la spalla

STUDIO	DISEGNO	DIAGNOSI	CAMPIONE	INTERVENTO	OUTCOME	RISULTATI
A pragmatic randomised controlled trial of local corticosteroid injection and physiotherapy for the treatment of new episodes of unilateral shoulder pain in primary care, Hay e al, 2003	RCT multicentrico PEDro scale 8/10 Follow-up • a 6 settimane; • a 6 mesi	Dolore alla spalla	207 pazienti con nuovo episodio di dolore unilaterale alla spalla. “Nuovo episodio” è definito come dolore alla regione della spalla, che interessa l’arto superiore, esacerbato dal movimento attivo e passivo e nessun consulto per questo dolore nei precedenti 12 mesi.	<ul style="list-style-type: none"> • Gruppo I (n=103) ha ricevuto 8 sedute da 20 minuti di fisioterapia durante un periodo di sei settimane • Gruppo II (n=104) ha ricevuto una singola iniezione di 40 mg di metilprednisolone acetato e 4 ml di lidocaina 1% 	<p>Outcome primari</p> <ul style="list-style-type: none"> • Disability score per valutare la disabilità a livello della spalla a 6 mesi <p>Outcome secondari</p> <ul style="list-style-type: none"> • Valutazione del cambiamento globale del paziente • NRS per valutare l’intensità del dolore e l’impairment funzionale • VAS per valutare il sintomo principale • ROM attivo e passivo della spalla in abduzione e in rotazione e del collo in flessione-estensione e in rotazione • Numero e tipo di co-interventi 	<p>Non vi è una differenza significativa nella riduzione della disabilità a livello della spalla a 6 settimane e a 6 mesi tra i due gruppi, ma il gruppo I presenta un outcome migliore rispetto al gruppo II a 6 mesi.</p> <p>Vi è un numero maggiore di pazienti che mostrano un recupero completo a 6 settimane nel gruppo II, ma la differenza non è significativa a 6 mesi.</p> <p>Non vi è una differenza significativa nel miglioramento alla NRS, alla VAS e al ROM attivo e passivo a 6 settimane e a 6 mesi tra i due gruppi. I co-interventi sono più frequenti nel gruppo II.</p>
Exercise therapy for shoulder pain aimed at restoring neuromuscular control: a randomized comparative clinical trial, Ginn e al, 2005	RCT PEDro scale 6/10 Follow-up a 5 settimane	Dolore cronico alla spalla con o senza stiffness di origine meccanica	138 pazienti con dolore unilaterale alla spalla, presente per un periodo >1 mese, con o senza stiffness, di origine meccanica	<ul style="list-style-type: none"> • Gruppo I (n=48) ha ricevuto una singola iniezione di 40 mg di metilprednisolone acetato e lidocaina • Gruppo II (n=48) ha ricevuto esercizio terapeutico 	<ul style="list-style-type: none"> • VAS per valutare l’intensità del dolore • Questionario per valutare la limitazione funzionale associata al dolore alla spalla • ROM attivo in flessione, in 	<p>Vi è una diminuzione significativa del dolore e un miglioramento significativo della funzionalità, del ROM e della forza muscolare in abduzione a 5 settimane in tutti i gruppi.</p>

				<p>finalizzato al ripristino dei meccanismi di stabilizzazione dinamica e coordinazione muscolare della spalla</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gruppo III (n=42) ha ricevuto trattamento multimodale con terapie fisiche, mobilizzazione passiva ed esercizi funzionali 	<p>abduzione e in rotazione interna</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dinamometro per valutare la forza muscolare isometrica in abduzione 	
<p>Intra-articular corticosteroid injections versus pulsed radiofrequency in painful shoulder. A prospective, randomized, single-blinded study, Eyigor et al, 2010</p>	<p>RCT prospettico, a singolo cieco PEDro scale 6/10</p> <p>Follow-up</p> <ul style="list-style-type: none"> • a 1 settimana; • a 4 settimane; • a 12 settimane 	<p>Dolore cronico alla spalla</p>	<p>50 pazienti con dolore alla spalla presente per un periodo ≥ 3 mesi o con lesione della CdR diagnosticata con ecografia alla spalla</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Gruppo I (n=25) ha ricevuto una singola iniezione di 0,5 di triamcinolone (40 mg/ml), 3,5 ml di bupivacaina (5mg/ml) e 3 ml di soluzione fisiologica • Gruppo II (n=25) ha ricevuto una seduta di radiofrequenza pulsata (45 V, 200 ms, 42 gradi) 	<ul style="list-style-type: none"> • VAS per valutare l'intensità del dolore a riposo, durante il movimento e durante la notte nelle ultime due settimane • ROM attivo e passivo in flessione, estensione, abduzione, rotazione esterna e rotazione interna • Questionario SPADI per valutare il dolore e la disabilità a livello della spalla • Questionario SF-36 per valutare la qualità della vita • Questionario BDI per valutare la 	<p>E' stato osservato un miglioramento significativo nella VAS, nel ROM attivo e passivo e nella SPADI a 1, 4 e 12 settimane in entrambi i gruppi, ma vi è una differenza significativa a favore del gruppo I.</p> <p>E' stato osservato un miglioramento significativo nella SF-36 nel post-trattamento in entrambi i gruppi, considerando che non è stato osservato alcun miglioramento significativo nella BDI.</p> <p>E' stata osservata una riduzione significativa nel consumo di paracetamolo a 1, 4 e 12 settimane in entrambi i</p>

					presenza e il grado di depressione • Consumo di paracetamolo	gruppi, ma il consumo è inferiore nel gruppo I.
Subacromial corticosteroid injection or acupuncture with home exercises when treating patients with subacromial impingement in primary care – a randomized clinical trial, Johansson e al, 2011	RCT PEDro scale 7/10 Follow-up • a 6 settimane; • a 3 mesi; • a 6 mesi; • a 12 mesi	Sindrome da impingement subacromiale	117 pazienti con impingement subacromiale diagnosticato con test di Neer e test di Hawkins	<ul style="list-style-type: none"> • Gruppo I (n=65) ha ricevuto una singola iniezione di 40 mg di metilprednisolone e 8-10 ml di prilocaina 1% • Gruppo II (n=58) ha ricevuto 2 sedute a settimana da 30 minuti per 5 settimane di agopuntura e un programma di esercizi a casa 	<p>Outcome primari</p> <ul style="list-style-type: none"> • AL-score per valutare l'intensità del dolore e la funzionalità della spalla <p>Outcome secondari</p> <ul style="list-style-type: none"> • Questionario EQ-5D per valutare la qualità della vita in relazione alla salute • Valutazione globale del cambiamento del paziente • Questionario HADS per valutare il disagio mentale 	<p>Vi è un miglioramento significativo all'AL-score e all'EQ-5D ai follow-up in entrambi i gruppi.</p> <p>La valutazione globale del cambiamento del paziente mostra un risultato più favorevole nel gruppo II a 6 mesi, ma non vi è una differenza significativa a 12 mesi.</p> <p>I punteggi all'HADS sono rimasti quasi invariati durante lo studio in entrambi i gruppi.</p>
Subacromial triamcinolone acetoneide, hyaluronic acid and saline injections for shoulder pain an RCT investigating the effectiveness in the first days, Penning e al, 2014	RCT PEDro scale 8/10 Follow-up giornaliero nei 21 giorni successivi all'iniezione	Sindrome da impingement subacromiale	159 pazienti con impingement subacromiale che presentavano dolore alla spalla sia a riposo sia durante il movimento, con arco doloroso, con o senza alterazione della cinematica scapolo-omerale	<ul style="list-style-type: none"> • Gruppo I (n=51) ha ricevuto una singola iniezione di 2 ml di acido ialuronico e 8 ml di lidocaina 1% • Gruppo II (n=53) ha ricevuto una singola iniezione di 2 ml triamcinolone acetoneide (10 mg/ml) e 8 ml di lidocaina 1% 	<p>Outcome primari</p> <ul style="list-style-type: none"> • VAS per valutare l'intensità del dolore <p>Outcome secondari</p> <ul style="list-style-type: none"> • Il tipo e la quantità di medicinali assunti dopo l'iniezione • Effetti collaterali 	<p>Dopo la prima iniezione è stata osservata una riduzione significativa del dolore a 1 settimana nel gruppo II, rispetto al gruppo I e III, anche se dopo 10 giorni si è verificato un lieve peggioramento.</p> <p>Dopo la seconda iniezione è stata osservata un'ulteriore riduzione del dolore nel gruppo II. Nel I e III gruppo è stata osservata una lieve riduzione del dolore, sebbene</p>

				<ul style="list-style-type: none"> • Gruppo III (n=55) ha ricevuto una singola iniezione di 2 ml NaCl 0,9% e 8 ml di lidocaina 1%. Le iniezioni erano ripetute, se necessario, dopo 3 e 6 settimane. 		<p>l'effetto sia limitato rispetto all'effetto dopo la prima iniezione.</p> <p>Dopo la terza è stata osservata una lieve riduzione del dolore in tutti i gruppi</p> <p>Il numero di soggetti che è ricorso a ulteriori medicinali è significativamente maggiore nel gruppo I e III.</p> <p>Il principale effetto collaterale è stato il mal di testa che si è verificato in misura maggiore nel gruppo I.</p>
<p>One-year outcome of subacromial corticosteroid injection compared with manual physical therapy for the management of the unilateral shoulder impingement syndrome. A pragmatic randomized trial, Rhon e al, 2014</p>	<p>RCT a singolo cieco PEDro scale 8/10</p> <p>Follow-up</p> <ul style="list-style-type: none"> • a 1 mese; • a 3 mesi; • a 6 mesi; • a 1 anno 	<p>Sindrome da impingement</p>	<p>104 pazienti con sindrome da impingement unilaterale</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Gruppo I (n=52) ha ricevuto 2 sedute a settimana di terapia manuale per 3 settimane. La terapia manuale consisteva in mobilizzazioni dell'articolazione e dei tessuti molli, allungamenti manuali, tecniche di contract-relax ed esercizi di rinforzo del cingolo scapolare o del rachide cervicale o toracico. • Gruppo II (n=52) ha ricevuto una singola iniezione di 40 mg di triamcinolone. Un totale di 3 iniezioni 	<p>Outcome primari</p> <ul style="list-style-type: none"> • Questionario SPADI per valutare il dolore e la disabilità a livello della spalla <p>Outcome secondari</p> <ul style="list-style-type: none"> • Questionario GRC per valutare i cambiamenti percepiti in generale nella qualità di vita del paziente • Questionario NPRS per valutare l'intensità del dolore • Ricorso a cure sanitarie nell'arco di un anno 	<p>E' stato osservato un miglioramento significativo nella SPADI, nel GRC e nel NPRS a 1 anno in entrambi i gruppi.</p> <p>Il ricorso a cure sanitarie nell'arco di un anno è stato più frequente nel gruppo II.</p>

				poteva essere somministrato nell'arco di un anno.		
Intra-articular injection of hyaluronate versus corticosteroid in adhesive capsulitis, Lim e al, 2014	RCT prospettico PEDro scale 7/10 Follow-up • a 2 settimane; • a 12 settimane	Frozen shoulder	68 pazienti con frozen shoulder che presentavano: • un esordio insidioso del dolore alla spalla • limitazione del ROM attivo e passivo	<ul style="list-style-type: none"> • Gruppo I (n=34) ha ricevuto una singola iniezione di 1 ml (40 mg) di metilprednisolone acetato e 1 ml di lidocaina 1% • Gruppo II (n=34) ha ricevuto un'iniezione a settimana per 3 settimane di 2 ml di ialuronato di sodio (10mg/ml) 	<p>Outcome primari</p> <ul style="list-style-type: none"> • Constant score <p>Outcome secondari</p> <ul style="list-style-type: none"> • VAS per valutare l'intensità del dolore • ASES score • ROM in flessione, in rotazione esterna e in rotazione interna 	<p>Vi è un miglioramento significativo al Constant score, alla VAS, all'ASES score e al ROM in flessione e in rotazione esterna a 2 e 12 settimane in entrambi i gruppi.</p> <p>Vi è un miglioramento significativo del ROM in rotazione interna a 2 settimane nel gruppo I, ma non vi è una differenza significativa a 12 settimane tra i due gruppi.</p>

Tabella 7 Studi secondari inclusi (systematic reviews e meta-analysis) relativi alle iniezioni di corticosteroidi nelle patologie muscolo-scheletriche inerenti la spalla

STUDIO	DISEGNO	DIAGNOSI	RISULTATI	CONCLUSIONI
Corticosteroid injections for painful shoulder: a meta-analysis, Arroll e al, 2005	Revisione sistematica con meta-analisi	Dolore alla spalla nella tendinopatia della Cdr e nella frozen shoulder	Sono stati identificati 8 studi che comparano le iniezioni di corticosteroidi al placebo o ai FANS. Vi è un miglioramento significativo dei sintomi nei soggetti ai quali sono state somministrate iniezioni di corticosteroidi rispetto ai soggetti che hanno ricevuto placebo o FANS.	Vi è un insufficiente evidenza nel determinare l'efficacia delle iniezioni di corticosteroidi nel trattamento della CdR o della frozen shoulder. Le iniezioni di corticosteroidi sono efficaci nel trattamento nella tendinopatia della CdR, probabilmente anche più dei FANS.
Nonsteroidal anti-inflammatory drugs versus corticosteroid for treatment of shoulder pain: a systematic review and meta-analysis, Zheng, 2014	Revisione sistematica con meta-analisi	Dolore alla spalla	Sono stati identificati 6 studi che comparano le iniezioni di corticosteroidi ai FANS. Non vi è una differenza significativa nella riduzione del dolore e nel miglioramento del ROM attivo in abduzione tra i due gruppi a 4 e 6 settimane, ma vi è una remissione dei sintomi maggiore nel gruppo I a 4 e 6 settimane.	Le iniezioni di corticosteroidi hanno un effetto simile ai FANS a breve termine, ma sono più efficaci in termini di remissione dei sintomi a breve termine rispetto ai FANS. I risultati devono essere interpretati con cautela visto il numero limitato di studi e l'esiguo campione di soggetti valutati in ciascun RCT.
Subacromial impingement syndrome: effectiveness of pharmaceutical interventions- nonsteroidal anti-inflammatory drugs, corticosteroid or other injections: a	Revisione sistematica	Sindrome da impingement subacromiale	Sono stati identificati 4 studi, di cui 2 revisioni sistematiche e 2 RCT. • Iniezioni di corticosteroidi comparate a placebo Vi sono evidenze contrastanti riguardo l'efficacia delle iniezioni di corticosteroidi rispetto al placebo sia a breve (4 settimane) che a lungo termine (12 settimane). • Iniezioni di corticosteroidi comparate ad agopuntura Non vi sono evidenze riguardo l'efficacia a breve termine (4 settimane) delle iniezioni di corticosteroidi rispetto all'agopuntura. • Iniezioni di corticosteroidi comparate a FANS Non vi sono evidenze riguardo l'efficacia a breve termine (4-6 settimane) delle iniezioni di corticosteroidi rispetto ai FANS.	Vi sono evidenze contrastanti riguardo l'efficacia a breve e a lungo termine delle iniezioni di corticosteroidi nel trattamento della sindrome da impingement subacromiale.

systematic review, van der Sande e al, 2013			<ul style="list-style-type: none"> • Iniezioni di corticosteroidi + FANS comparate a placebo Non vi sono evidenze riguardo l'efficacia a breve termine (4 settimane) delle iniezioni di corticosteroidi + FANS rispetto al placebo. • Iniezioni di corticosteroidi + FANS comparate ad agopuntura Non vi sono evidenze riguardo l'efficacia a breve termine (4 settimane) delle iniezioni di corticosteroidi + FANS rispetto all'agopuntura. • Iniezioni di corticosteroidi + FANS comparate a FANS Non vi sono evidenze riguardo l'efficacia a breve termine (4 settimane) delle iniezioni di corticosteroidi + FANS rispetto ai FANS 	
Efficacy and safety of steroid injections for shoulder and elbow tendonitis: a meta-analysis of randomized controlled trials, Gaujoux e al, 2009	Revisione sistematica con meta-analisi	Tendinopatie della spalla e del gomito	<p>Sono stati identificati 20 studi.</p> <p>16 studi (8 inerenti la spalla e 8 il gomito) mostrano una riduzione del dolore rispetto al gruppo di controllo a 1-3 settimane e a 4-8 settimane. Non vi è una differenza significativa nella riduzione del dolore tra le iniezioni di corticosteroidi e il gruppo di controllo a 12-24 settimane e a 48 settimane.</p> <p>7 studi (4 inerenti la spalla e 3 il gomito) mostrano una riduzione della disabilità rispetto al gruppo di controllo a 1-3 settimane e a 4-8 settimane. Le iniezioni di corticosteroidi sembrano essere meno efficaci nella riduzione della disabilità rispetto al gruppo di controllo a 12-24 settimane e a 48 settimane.</p> <p>Non vi è una differenza significativa sulla riduzione del dolore e della disabilità a breve termine tra le iniezioni di corticosteroidi e l'assunzione di FANS.</p>	Le iniezioni di corticosteroidi sono più efficaci a breve termine nel trattamento delle tendinopatie della spalla e del gomito rispetto ad altri interventi, sebbene l'effetto sia simile ai FANS. Non mostrano alcun beneficio a lungo termine.
The efficacy of subacromial corticosteroid injection in the treatment of rotator cuff disease: a systematic review, Koester e al, 2007	Revisione sistematica	Disordini della CdR	<p>Sono stati identificati 9 studi.</p> <p>4 studi mostrano una riduzione significativa del dolore delle iniezioni di corticosteroidi rispetto al placebo, ma solo 1 mostra una differenza clinica significativa.</p> <p>3 studi mostrano un miglioramento significativo del ROM delle iniezioni di corticosteroidi rispetto al placebo, ma solo 2 mostrano una differenza clinica significativa.</p> <p>Non vi è una differenza significativa sul miglioramento della funzionalità tra le iniezioni di corticosteroidi e il placebo.</p>	Vi è una piccola evidenza che supporta l'efficacia delle iniezioni di corticosteroidi nel trattamento delle patologie della CdR.
Shoulder adhesive	Revisione sistematica	Frozen shoulder	Sono stati identificati 9 studi, di cui 4 di alta qualità. 3 studi di alta qualità mostrano un benefico effetto fino a 6-16 settimane nella	La somministrazione fino a 3 iniezioni di corticosteroidi ha

capsulitis: systematic review of randomised trials using multiple corticosteroid injections, Shah e al, 2007			somministrazione da 1 a 3 iniezioni di corticosteroidi nella riduzione del dolore e nel miglioramento del ROM e della funzionalità. Vi è una limitata evidenza nella somministrazione da 4 a 6 iniezioni di corticosteroidi. Vi è una limitata evidenza sull'equivalente effetto tra la somministrazione di più iniezioni di corticosteroidi e la fisioterapia fino a 6-12 mesi.	un effetto benefico a breve termine nel trattamento della frozen shoulder.
The effectiveness of corticosteroid injections compared with physiotherapeutic interventions for adhesive capsulitis: a systematic review, Blanchard e al, 2010	Revisione sistematica	Frozen shoulder	Sono stati identificati 6 studi. <ul style="list-style-type: none"> • Follow-up a 6-7 settimane Iniezioni di corticosteroidi comparate con fisioterapia Vi è un medio effetto nella riduzione del dolore e nel miglioramento della rotazione esterna passiva e della disabilità della spalla a favore del gruppo I. • Follow-up a 12-16 settimane Iniezioni di corticosteroidi comparate con placebo Vi è un medio-largo effetto nella riduzione del dolore e nel miglioramento della rotazione esterna passiva e della disabilità della spalla a favore del gruppo I. • Follow-up a 26 settimane Iniezioni di corticosteroidi comparate con fisioterapia Vi è un piccolo effetto nella riduzione del dolore e nel miglioramento della rotazione esterna passiva e della disabilità della spalla a favore del gruppo I. • Follow-up a 52 settimane Iniezioni di corticosteroidi comparate con placebo Non è possibile calcolare le stime dell'effetto poiché solo uno dei due studi ha il gruppo di controllo. <ul style="list-style-type: none"> • Follow-up a 52 settimane Iniezioni di corticosteroidi comparate con fisioterapia 	Le iniezioni di corticosteroidi sono più efficaci a breve termine nel trattamento della frozen shoulder rispetto alla fisioterapia, e in misura minore a lungo termine. I risultati devono essere interpretati con cautela visto il numero limitato di studi e le differenze di intervento presenti tra gli studi.

			<p>Vi è un piccolo effetto nella riduzione del dolore e nel miglioramento della disabilità della spalla a favore del gruppo I.</p> <p>Non è possibile calcolare le stime dell'effetto nel miglioramento della rotazione esterna passiva poiché non è stato valutato.</p> <p>Iniezioni di corticosteroidi comparate con placebo</p> <p>Non è possibile calcolare le stime dell'effetto poiché solo uno dei due studi ha il gruppo di controllo.</p>	
<p>Glenohumeral corticosteroid injections in adhesive capsulitis: a systematic search and review, Song e al, 2014</p>	<p>Revisione sistematica</p>	<p>Frozen shoulder</p>	<p>Sono stati identificati 25 studi.</p> <p>23 studi mostrano un effetto significativo sulla riduzione del dolore e sul miglioramento del ROM fino a 6 settimane delle iniezioni di corticosteroidi rispetto ad altri interventi.</p> <p>7 studi mostrano un effetto significativo sulla riduzione del dolore e sul miglioramento del ROM fino a 12 settimane delle iniezioni di corticosteroidi rispetto ad altri interventi.</p> <p>Non vi è una differenza significativa sulla riduzione del dolore e sul miglioramento del ROM tra le iniezioni di corticosteroidi e gli altri interventi a 16-52 settimane.</p>	<p>Le iniezioni di corticosteroidi hanno un benefico effetto a breve termine nel trattamento della frozen shoulder.</p> <p>L'effetto a lungo termine sembra essere simile ad altri interventi, includendo il placebo.</p>

Tabella 8 Studi primari inclusi (RCT) relativi alle iniezioni di corticosteroidi nelle patologie muscolo-scheletriche inerenti il gomito

STUDIO	DISEGNO	DIAGNOSI	CAMPIONE	INTERVENTO	OUTOCOME	RISULTATI
Physical therapy, corticosteroid injection and extracorporeal shock wave treatment in lateral epicondylitis, Gunduz e al, 2012	RCT PEDro scale 7/10 Follow-up • a 1 mese; • a 3 mesi; • a 6 mesi	Tendinopatia laterale di gomito	59 pazienti con tendinopatia laterale di gomito che presentavano: • dolore sulla regione laterale del gomito, presente per un periodo <3 mesi, abbastanza severo da interferire con le ADL • dolorabilità alla palpazione dell'epicondilo laterale rispetto al controlaterale • dolore durante l'estensione del polso e delle dita contro resistenza	• Gruppo I (n=19) ha ricevuto 10 sedute di terapie fisiche che includevano impacco caldo (15 minuti), ultrasuonoterapia (1 W/cm ² , 5 minuti), massaggio (5 minuti) • Gruppo II (n=20) ha ricevuto una singola iniezione di 20 mg di metilprednisolone acetato e 1 ml di prilocaina • Gruppo III (n=20) ha ricevuto 10 sedute di onde d'urto, con un giorno di intervallo tra una seduta e la successiva (pressione 1,4 bar, frequenza 4,0 Hz, numero 500)	Outcome clinici • VAS per valutare l'intensità del dolore • Dinamometro per valutare la forza nella presa • Dinamometro per valutare la forza nella presa a pinza pollice-indice Outcome ecografici con follow-up a 6 mesi • Ecogenicità del tendine comune degli estensori comune e della corticale a livello dell'epicondilo laterale	La VAS è diminuita significativamente a 1, 3 e 6 mesi in tutti i gruppi. La forza nella presa è aumentata significativamente a 1 e 3 mesi nel gruppo I, a 1 mese nel gruppo II e a 1, 3 e 6 mesi nel gruppo III. Non sono stati riscontrati cambiamenti significativi nella forza nella presa a pinza pollice-indice e nella valutazione ecografica a 1, 3 e 6 mesi in tutti i gruppi.
Comparison of short term results of single injection of autologous blood and steroid injection in tennis elbow: a prospective study, Jindal e al, 2013	RCT prospettico, a singolo cieco PEDro scale 6/10 Follow-up • a 2 settimane; • a 6 settimane	Tendinopatia laterale di gomito	50 pazienti con tendinopatia laterale di gomito	• Gruppo I (n=25) ha ricevuto una singola iniezione di 40 mg di metilprednisolone acetato e 1 ml di lidocaina 2% • Gruppo II (n=25) ha ricevuto una singola iniezione di 2 ml di sangue venoso prelevato dallo stesso arto superiore o	• VAS per valutare l'intensità del dolore • Nirschl stage per valutare il grado di disabilità	La VAS è diminuita a 2 e 6 settimane in entrambi i gruppi, ma è diminuita significativamente a 6 settimane nel gruppo II. Il grado di disabilità è diminuito a 2 e 6 settimane in entrambi i gruppi, ma è diminuito significativamente a 6 settimane nel gruppo II.

				controlaterale e 1ml di lidocaina 2%.		
The effects of corticosteroid injection versus local anesthetic injection in the treatment of lateral epicondylitis: a randomized single-blinded clinical trial, Mardani e al, 2013	RCT a singolo cieco PEDro scale 6/10 Follow-up • a 3 settimane; • a 6 settimane, • a 12 settimane;	Tendinopatia laterale di gomito	114 pazienti con tendinopatia laterale di gomito che presentavano: • Dolore sulla regione laterale di gomito, presente per un periodo >6 settimane • VAS >6 • Dolorabilità alla palpazione dell'epicondilo laterale • Dolore durante l'estensione del polso contro resistenza a gomito esteso	• Gruppo I (n=55) ha ricevuto una singola iniezione di 1 ml di metilprednisolone acetato • Gruppo II (n=59) ha ricevuto una singola iniezione di 1 ml di procaina 2%	Outcome primari • Questionario Quick DASH per valutare il grado di disabilità Outcome secondari • VAS per valutare l'intensità del dolore • Tasso di ricorrenza della patologia	A 3 settimane vi è una risposta migliore al dolore e alla disabilità nel gruppo I. A 6 settimane non sono stati riscontrati cambiamenti significativi in entrambi i gruppi rispetto alla valutazione a 3 settimane. A 12 settimane vi è un peggioramento del dolore e della disabilità nel gruppo I rispetto alla valutazione a 3 e a 6 settimane, mentre non stati riscontrati cambiamenti significativi nel gruppo II. Il tasso di ricorrenza della patologia è maggiore nel gruppo I.
Corticosteroid or placebo injection combined with deep transverse friction massage, Mills, manipulation, stretching and eccentric exercise for	RCT PEDro scale 9/10 Follow-up • a 6 settimane; • a 12 settimane; • a 26 settimane; • a 52 settimane	Tendinopatia laterale acuta di gomito	177 pazienti con tendinopatia laterale acuta di gomito che presentavano: • dolore sulla regione laterale del gomito, presente per un periodo >2 settimane, ma <3 mesi • dolore all'estensione del	• Gruppo I (n=59) ha ricevuto due iniezioni a distanza di tre settimane di 10 mg di triamcinolone acetone (10mg/ml) e 0,5 ml di lidocaina 2% + 2 sedute a settimana per 6 settimane di fisioterapia +	Outcome primari • Likert scale per valutare il miglioramento del paziente Outcome secondari • VAS per valutare l'intensità del dolore	Vi è un miglioramento significativo alla Likert scale nel gruppo I rispetto al gruppo II e III a 6 settimane, ma un peggioramento a 12 e 26 settimane. Non vi è una differenza significativa a 52 settimane tra i gruppi. Non vi è una differenza significativa in molti

<p>acute lateral epicondylitis; a randomised, controlled trial, Olausen e al, 2015</p>			<p>polso contro resistenza a gomito esteso e dita flesse, alla deviazione del polso contro resistenza o estensione contro resistenza del terzo dito</p>	<p>naprossene per via orale</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gruppo II (n=58) ha ricevuto due iniezioni a distanza di tre settimane di 1 ml di salina isotonica 0,9% e 0,5 ml di lidocaina 2% + 2 sedute a settimana per 6 settimane di fisioterapia + naprossene per via orale • Gruppo III (n=60) ha ricevuto un approccio wait-and-see + naprossene per via orale <p>La fisioterapia consisteva in massaggio trasverso profondo a livello dell'inserzione tendinea (15 minuti), una manipolazione di Mills a seduta, trattamento dei tessuti molli con stretching degli estensori radiali del carpo + esercizi a casa da eseguire giornalmente per 6 settimane con esercizio eccentrico e stretching degli estensori radiali del carpo.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Pain-free grip strength per valutare la forza nella presa • Three-point scale per valutare l'estensione del polso e del terzo dito contro resistenza. • Pain Free Function Index per valutare otto ADL • Effetti collaterali • Co-interventi e durata del periodo di malattia 	<p>degli outcome secondari ai follow-up tra i gruppi.</p>
--	--	--	---	--	---	---

<p>Muscle energy technique versus corticosteroid injection for management of chronic lateral epicondylitis: randomized controlled trial with 1-year follow-up, Kucuksen e al, 2013</p>	<p>RCT PEDro scale 6/10</p> <p>Follow-up</p> <ul style="list-style-type: none"> • a 6 settimane; • a 26 settimane; • a 52 settimane 	<p>Tendinopatia laterale cronica di gomito</p>	<p>82 pazienti con tendinopatia laterale cronica di gomito che presentavano:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dolore presente per un periodo >3mesi • VAS ≥ 5 • Dolorabilità alla palpazione dell'epicondilo laterale • Dolore provocato da almeno due dei tre test di provocazione del dolore (presa, estensione del polso contro resistenza a gomito esteso e stretching dei muscoli estensori dell'avambraccio) 	<ul style="list-style-type: none"> • Gruppo I (n=41) ha ricevuto 2 sedute a settimana per 4 settimane con tecniche di muscle energy • Gruppo II (n=41) ha ricevuto una singola iniezione di 40mg/ml di triamcinolone acetone e 10 mg/ml di lidocaina 	<p>Outcome primari</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pain-free grip strength per valutare la forza nella presa <p>Outcome secondari</p> <ul style="list-style-type: none"> • VAS per valutare l'intensità del dolore • Questionario DASH per valutare il grado di disabilità 	<p>La forza nella presa è diminuita significativamente a 6 settimane, ma aumentata significativamente a 52 settimane nel gruppo I. La VAS è aumentata significativamente a 6 settimane, ma diminuita significativamente a 26 e 52 settimane nel gruppo I. Non vi è una differenza significativa tra i due gruppi ai punteggi della DASH a 26 e 52 settimane, sebbene i risultati del gruppo I siano migliori rispetto a quelli del II.</p>
--	--	--	---	--	--	--

Tabella 9 Studi secondari inclusi (systematic reviews e meta-analysis) relativi alle iniezioni di corticosteroidi nelle patologie muscolo-scheletriche inerenti il gomito

STUDIO	DISEGNO	DIAGNOSI	RISULTATI	CONCLUSIONI
Corticosteroid injections for lateral epicondylitis: a systematic overview, Assendelft e al, 1996	Revisione sistematica	Tendinopatia laterale di gomito	Sono stati identificati 10 studi 6 dei 10 articoli comparanti l'efficacia delle iniezioni di corticosteroidi con altri interventi riportano risultati positivi. Tra i 5 trial considerati metodologicamente migliori solo 1 trial riporta risultati negativi. I trial positivi, che riportano sia risultati a breve termine che a lungo termine, evidenziano che le iniezioni di corticosteroidi sono più efficaci a breve termine (2-6 settimane), ma non dopo un più lungo follow-up (>6 settimane).	Le iniezioni di corticosteroidi sembrano essere relativamente sicure ed efficaci a breve termine (2-6 settimane) nel trattamento della tendinopatia laterale di gomito.
Corticosteroid injections for lateral epicondylitis: a systematic review, Smidt e al, 2002	Revisione sistematica	Tendinopatia laterale di gomito	Sono stati identificati 12 studi di cui 2 inerenti le iniezioni di corticosteroidi comparate a iniezioni di placebo, 5 inerenti le iniezioni di corticosteroidi comparate a iniezioni di anestetico locale e 5 inerenti le iniezioni di corticosteroidi comparate a trattamento conservativo. <ul style="list-style-type: none"> • Follow-up a breve termine (≤ 6 settimane) Vi è una riduzione significativa del dolore e un miglioramento significativo della forza nella presa delle iniezioni di corticosteroidi rispetto altri interventi. • Follow-up a medio (6 settimane-6 mesi) e lungo termine (≥ 6 mesi) Non vi è una differenza significativa tra iniezioni di corticosteroidi e altri interventi. 	Sebbene l'evidenza disponibile mostri che le iniezioni di corticosteroidi sono più efficaci a breve termine nel trattamento della tendinopatia laterale di gomito rispetto ad altri interventi, non è possibile trarre conclusioni definitive a causa della mancanza di studi di alta qualità. Non mostrano alcun beneficio a medio e lungo termine, anche se sono necessari ulteriori studi meglio progettati, condotti e riportati.
Treating lateral epicondylitis with corticosteroid injections or non electrotherapeutic physiotherapy: a systematic review,	Revisione sistematica	Tendinopatia laterale di gomito	Sono stati identificati 8 studi. <ul style="list-style-type: none"> • Follow-up a breve termine Vi è una forte evidenza riguardo l'effetto positivo delle iniezioni di corticosteroidi sul dolore e sul miglioramento generale rispetto a nessun intervento o assunzione di FANS, mentre vi è una moderata evidenza riguardo l'effetto negativo sulla forza nella presa. Vi sono evidenze contrastanti riguardo l'effetto delle iniezioni di corticosteroidi sul dolore rispetto alle iniezioni di lidocaina. Lo stesso vale per la forza nella presa. 	Le iniezioni di corticosteroidi hanno un effetto positivo a breve termine, mentre un effetto negativo a medio termine nel trattamento della tendinopatia laterale di gomito rispetto al gruppo di controllo. Non mostrano alcun beneficio a lungo termine.

Olaussen e al, 2013			<p>Una moderata evidenza mostra che non vi è una differenza significativa riguardo l'effetto delle iniezioni di corticosteroidi più esercizio e stretching sul dolore e sulla forza nella presa rispetto a esercizio e stretching soltanto.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Follow-up a medio termine <p>Vi è omogeneità di studi riguardo l'effetto negativo delle iniezioni di corticosteroidi sul dolore, sul miglioramento generale e sulla forza nella presa rispetto a nessun intervento o assunzione di FANS.</p> <p>Vi è disomogeneità di studi riguardo l'effetto delle iniezioni di corticosteroidi rispetto alle iniezioni di lidocaina.</p> <p>Una moderata evidenza mostra che non vi è una differenza significativa riguardo l'effetto delle iniezioni di corticosteroidi più esercizio e stretching sul dolore e sulla forza nella presa rispetto a esercizio e stretching soltanto.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Follow-up a lungo termine <p>Una moderata evidenza mostra che non vi è una differenza significativa riguardo l'effetto delle iniezioni di corticosteroidi sul miglioramento generale e sulla forza nella presa rispetto a nessun intervento o assunzione di FANS. Vi sono evidenze discordanti riguardo l'effetto sul dolore.</p> <p>Non vi sono dati disponibili riguardo l'effetto delle iniezioni di corticosteroidi rispetto alle iniezioni di lidocaina o riguardo l'effetto delle iniezioni di corticosteroidi più esercizio e stretching rispetto a esercizio e stretching soltanto.</p>	
Non-surgical treatment of lateral epicondylitis: a systematic review of randomized controlled trials, Sims e al, 2014	Revisione sistematica	Tendinopatia laterale di gomito	<p>Sono identificati 9 studi.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Iniezioni di corticosteroidi comparate a naprossene e a iniezioni di placebo: uno studio mostra una riduzione significativa nella riduzione del dolore nel gruppo I a 4 settimane, ma non vi è una differenza significativa tra i gruppi a 1 anno. • Iniezioni di corticosteroidi comparate a terapia fisica e a un approccio wait-and-see: tre studi mostrano una riduzione significativa del dolore e un miglioramento significativo della forza nella presa nel gruppo I a 6 settimane, ma non vi è una differenza significativa tra i gruppi a 1 anno. Tre studi mostrano una riduzione significativa del dolore e un miglioramento significativo della forza nella presa nel gruppo I rispettivamente a 4 e 6 settimane, ma un peggioramento a 26 e 52 settimane. 	Le iniezioni di corticosteroidi sono più efficaci a breve termine nel trattamento della tendinopatia laterale di gomito rispetto ad altri interventi. Non mostrano alcun beneficio o persino un peggioramento a lungo termine rispetto ad altri interventi.

			<ul style="list-style-type: none">• Iniezioni di corticosteroidi comparate a iniezioni di anestetico locale: uno studio mostra una riduzione significativa del dolore tra 2 e 6 mesi nel gruppo I, mentre uno studio non mostra una differenza significativa tra i gruppi a 1 e 6 mesi.	
--	--	--	---	--

Tabella 10 Studi primari inclusi (RCT) relativi alle iniezioni di corticosteroidi nelle patologie muscolo-scheletriche inerenti il polso e la mano

STUDIO	DISEGNO	DIAGNOSI	CAMPIONE	INTERVENTO	OUTCOME	RISULTATI
Hypertonic dextrose versus coarticosteroid local injection for the treatment of osteoarthritis in the first carpometacarpal joint: a double-blind randomized clinical trial, Jahangiri e al, 2014	RCT a doppio cieco PEDro scale 6/10 Follow-up dopo la terza iniezione • a 1 mese; • a 2 mesi; • a 6 mesi	Osteoartrosi dell'articolazione trapezio-metacarpica	60 pazienti con osteoartrosi dell'articolazione trapezio-metacarpica (moderato restringimento dello spazio articolare, moderata osteofitosi o sclerosi subcondrale o sublussazione) che presentavano: • dolore a livello dell'articolazione trapezio-metacarpica, presente da almeno 3 mesi • VAS >3	• Gruppo I (n=30) ha ricevuto dopo due iniezioni di placebo di 1 ml di salina 0,9%, una al mese per due mesi, una terza iniezione di 40 mg di metilprednisolone acetato (0,5 ml) e 0,5 ml di lidocaina 2% nel terzo mese • Gruppo II (n=30) ha ricevuto tre iniezioni di 0,5 ml di destrosio ipertonico 20% e 0,5 ml di lidocaina 2%, una al mese per tre mesi	Outcome primari • VAS per valutare l'intensità del dolore • Algometro a pressione di Fischer per valutare la soglia del dolore alla pressione (40 N/cm ²) Outcome secondari • VAS per valutare l'intensità del dolore durante il movimento • Questionario HAQ-DI per valutare l'abilità della mano nell'eseguire tre attività della vita quotidiana quali mangiare, afferrare e vestirsi • Calibro a pinza per valutare la forza della presa a pinza pollice-indice	A 1 mese la VAS è diminuita maggiormente nel gruppo I, ma la differenza non è significativa. La forza nella presa a pinza pollice-indice presenta risultati più favorevoli nel gruppo I. La funzionalità della mano presenta risultati più favorevoli nel gruppo II, ma non significativi. A 2 mesi la VAS è diminuita maggiormente e in modo significativo nel gruppo I. La differenza nella forza nella presa a pinza pollice-indice è diminuita tra i due gruppi. La funzionalità della mano presenta risultati più favorevoli e significativi nel gruppo II. A 6 mesi la VAS è diminuita maggiormente e in modo significativo nel gruppo II. La differenza nella forza nella presa a pinza pollice-indice è diminuita tra i due gruppi. La funzionalità della mano presenta risultati più favorevoli e significativi nel gruppo II.

Tabella 11 Studi secondari inclusi (systematic reviews e meta-analysis) relativi alle iniezioni di corticosteroidi nelle patologie muscolo-scheletriche inerenti il polso e la mano

STUDIO	DISEGNO	DIAGNOSI	RISULTATI	CONCLUSIONI
Local corticosteroid injection for carpal tunnel syndrome, Marshall e al, 2007	Revisione sistematica	Sindrome del tunnel carpale	<p>Sono stati identificati 12 studi.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Iniezioni di corticosteroidi comparate a iniezioni di placebo Vi è un miglioramento significativo nel gruppo I a 2 e 4 settimane. • Iniezioni di corticosteroidi comparate ad assunzione di corticosteroidi per via orale Non vi è una differenza significativa al Global Symptom Score tra i due gruppi a 2 settimane. Vi è un miglioramento significativo nel gruppo I a 4, 8 e 12 settimane. • Iniezioni di corticosteroidi comparate ad assunzione di FANS per via orale e applicazione di uno splint con polso in posizione neutra Non vi è una differenza significativa al Symptom Severity Score tra i due gruppi a 2 e 8 settimane. • Iniezioni di corticosteroidi comparate a laser He-Ne Vi è un miglioramento significativo nel gruppo I a 2 settimane, ma non vi è una differenza significativa tra i due gruppi a 6 mesi. • Iniezioni di corticosteroidi comparate a ionofresi Vi è un miglioramento significativo al Functional Status Score nel gruppo I a 2 settimane, ma non vi è una differenza significativa al Functional Status Score o alla VAS. Non vi è una differenza significativa al Symptom Severity Score o al Functional Status Score tra i due gruppi a 8 settimane, ma vi è un miglioramento significativo alla VAS nel gruppo I. • Iniezioni di corticosteroidi comparate a fonofresi Non vi è una differenza significativa al Symptom Severity Score tra i due gruppi a 2 e 4 mesi. 	<p>Le iniezioni di corticosteroidi comparate alle iniezioni di placebo mostrano un miglioramento significativo fino a 1 mese; comparate all'assunzione di corticosteroidi per via orale mostrano un miglioramento significativo fino a 3 mesi. Non mostrano una differenza significativa comparate ad altri interventi quali assunzioni di FANS per via orale e applicazione di uno splint con polso in posizione neutra, laser He-Ne, ionofresi e fonofresi.</p>

STUDIO	DISEGNO	DIAGNOSI	RISULTATI	CONCLUSIONI
Conservative treatment of thumb base osteoarthritis: a systematic review, Spaans e al, 2015	Revisione sistematica	Osteoartrosi dell'articolazione trapezio-metacarpica	<p>Sono stati identificati 5 studi.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Iniezioni di corticosteroidi comparate a iniezioni di placebo: lo studio non mostra una differenza significativa tra i due gruppi. • Iniezioni di corticosteroidi comparate a iniezioni di acido ialuronico: uno studio mostra una riduzione significativa del dolore per un periodo di 12 mesi nel gruppo I e per un periodo di 6 mesi nel gruppo II. Due studi mostrano che vi è una riduzione del dolore e un miglioramento della funzionalità della mano in entrambi i gruppi. • Iniezioni di corticosteroidi comparate a iniezioni di placebo e iniezioni di acido ialuronico: uno studio mostra una riduzione del dolore in tutti i gruppi che persiste nel gruppo di iniezioni di acido ialuronico fino a 26 settimane, mentre solo fino a 4 settimane nel gruppo di iniezioni di corticosteroidi e nel gruppo di iniezioni di placebo. 	Vi è qualche evidenza per la riduzione del dolore nell'osteartrosi dell'articolazione trapezio-metacarpica sia per le iniezioni di corticosteroidi che per le iniezioni di acido ialuronico. Molti autori ritengono le iniezioni di acido ialuronico più efficaci poiché hanno un effetto di lunga durata superiore.

4. DISCUSSIONE

4.1 SINTESI DELLE EVIDENZE

Gli studi presi in considerazione in questo elaborato indagano l'efficacia delle iniezioni di corticosteroidi nei principali quadri patologici muscolo-scheletrici dell'arto superiore rispetto ad altri interventi, sia a breve che a medio-lungo termine. E' stata eseguita una revisione della letteratura confrontando tale approccio ad altri trattamenti conservativi.

4.1.1 INIEZIONI DI CORTICOSTEROIDI E PATOLOGIE DI SPALLA

Il dolore alla spalla di origine muscolo-scheletrica è un comune disturbo con una prevalenza che varia dal 7.5% al 21%.³⁷ Diversi quadri patologici, come sindrome da impingement, disordini della CdR e frozen shoulder possono causare tale disturbo. I pazienti con dolore alla spalla di solito presentano una riduzione del ROM attivo e passivo e una limitazione funzionale. Dal momento che la riduzione della mobilità interferisce con le ADL e il dolore influisce sul riposo notturno, alcuni pazienti riferiscono ansia e disagio.³⁷

Molti trattamenti tentano di alleviare il dolore attraverso il trattamento conservativo o la procedura chirurgica. Tra gli interventi conservativi vi sono, oltre alle iniezioni di corticosteroidi, i FANS o i corticosteroidi assunti per via orale, la fisioterapia con esercizio terapeutico finalizzato al ripristino dei meccanismi di stabilizzazione dinamica e coordinazione muscolare della spalla, la terapia fisica (laser, ultrasuoni, elettroterapia, impacchi caldi o freddi), la terapia manuale, le iniezioni di anestetico locale, le iniezioni di acido ialuronico, l'agopuntura e la radiofrequenza pulsata.³⁷

Le iniezioni di corticosteroidi mostrano effetti simili ai FANS nel trattamento del dolore alla spalla. Negli studi di Gaujoux-Viala (2009)⁷ e Zheng (2014)³⁷ entrambi i gruppi mostrano una riduzione significativa del dolore e un miglioramento significativo del ROM e della funzionalità a breve termine.

Le iniezioni di corticosteroidi hanno effetti simili alla fisioterapia e alla terapia manuale nel trattamento del dolore alla spalla, in seguito a sindrome da impingement e disordini della CdR, ma la richiesta di ulteriori interventi è più frequente nei soggetti a cui sono somministrati corticosteroidi. [Hay (2003)¹¹, Rhon (2014)²⁶]. Negli studi di Gaujoux-Viala (2009)⁷, Ginn (2005)⁸ e Hay (2003)¹¹ tutti i gruppi mostrano una riduzione significativa del dolore e un miglioramento significativo del ROM e della funzionalità a 4-8 settimane, ma i soggetti sottoposti a sedute di fisioterapia mostrano una riduzione della disabilità migliore a 24-48 settimane. [Gaujoux-Viala (2009)⁷, Hay (2003)¹¹]

Effetti simili sia a breve che a lungo termine sono osservati comparando le iniezioni di corticosteroidi all'agopuntura con riduzione del dolore, miglioramento del ROM e della funzionalità. [Johansson (2011)¹⁴]

Le iniezioni di corticosteroidi sono più efficaci a breve termine rispetto alle iniezioni di acido ialuronico: il primo gruppo mostra una più veloce riduzione del dolore e l'effetto è osservato già dopo la prima e la seconda iniezione. [Penning (2014)²⁴]

Le iniezioni di corticosteroidi sono più efficaci a breve termine (6-12 settimane) nel trattamento della frozen shoulder rispetto alla fisioterapia e altri interventi, ma mostrano un effetto simile alle iniezioni di acido ialuronico. La somministrazione da 1 a 3 iniezioni di corticosteroidi mostra una riduzione del dolore e un miglioramento del ROM e della funzionalità a breve termine.

A lungo termine (26-52 settimane) l'effetto sembra essere simile ad altri interventi, includendo il placebo. [Blanchard (2010)³, Lim (2014)¹⁷, Shah (2007)²⁹, Song (2014)³²]

In conclusione, l'evidenza disponibile ritiene che le iniezioni di corticosteroidi abbiano effetti simili ad altri interventi, con riduzione del dolore e miglioramento del ROM e della funzionalità a breve termine, nel trattamento del dolore alla spalla, in seguito a sindrome da impingement e disordini della CdR. Risultano invece più efficaci a breve termine rispetto ad altri interventi nel trattamento della frozen shoulder, mentre l'effetto sembra essere simile a lungo termine.

4.1.2 INIEZIONI DI CORTICOSTEROIDI E PATOLOGIE DEL GOMITO

La letteratura disponibile riguardo all'efficacia delle iniezioni di corticosteroidi nelle patologie muscolo-scheletriche del gomito ha evidenziato come problematica più comune la tendinopatia laterale di gomito.

La tendinopatia laterale di gomito è la più comune causa di dolore al gomito nella popolazione adulta.^{10, 16} E' una condizione clinica caratterizzata da dolore alla regione laterale del gomito con possibile interessamento dell'avambraccio. La forza nella presa e la capacità di sollevare oggetti soprattutto a gomito esteso sono limitate.^{13, 16} Il muscolo più frequentemente interessato è l'estensore radiale breve del carpo.^{18, 21, 22, 30}

In letteratura non vi è consenso riguardo all'intervento più ottimale. Il trattamento della tendinopatia laterale di gomito è principalmente conservativo e comprende oltre le iniezioni di corticosteroidi, l'approccio wait-and-see, con riposo dalle attività aggravanti il sintomo e consigli ergonomici, l'assunzione di FANS per via orale, la fisioterapia con esercizio terapeutico finalizzato al rinforzo eccentrico e stretching degli estensori radiali del carpo, la terapia fisica (laser, ultrasuoni, elettroterapia, impacchi caldi o freddi), la terapia manuale, le iniezioni di sangue autologo, le iniezioni di anestetico locale, l'agopuntura, le onde d'urto, la iontoforesi, la proloterapia e la chirurgia.^{10, 16, 18}

Le iniezioni di corticosteroidi sono più efficaci a breve termine (6 settimane) nella riduzione del dolore e nel miglioramento della forza nella presa rispetto a un approccio wait-and-see, all'assunzione di FANS per via orale e alla terapia fisica. Si osserva un peggioramento negli

outcome a medio termine (26 settimane), mentre non mostrano alcun beneficio a lungo termine (52 settimane). [Olaussen (2013)²¹, Sims (2014)³⁰]

Le iniezioni di corticosteroidi sono più efficaci a breve termine (6 settimane) rispetto alla terapia manuale, ma a lungo termine (26-52 settimane) i soggetti sottoposti a sedute di terapia manuale mostrano outcome migliori sia nella riduzione del dolore che nell'aumento della forza nella presa. [Kucuksen (2013)¹⁶]

Le iniezioni di corticosteroidi comparate alle iniezioni di sangue autologo sono meno efficaci nella riduzione del dolore e della disabilità a breve termine. [Jindal (2013)¹³]

Le iniezioni di corticosteroidi mostrano effetti simili alle onde d'urto a breve termine con una riduzione del dolore e un aumento della forza nella presa, ma a medio-lungo termine i soggetti sottoposti a sedute di onde d'urto presentano outcome migliori. [Gunduz(2012)¹⁰]

In conclusione, l'evidenza disponibile ritiene che le iniezioni di corticosteroidi siano relativamente sicure ed efficaci a breve termine (<6 settimane), mentre abbiano un effetto negativo a medio termine. Non mostrano alcun beneficio a lungo termine (>6 mesi).

4.1.3 INIEZIONI DI CORTICOSTEROIDI E PATOLOGIE DEL POLSO E DELLA MANO

Negli studi inerenti l'efficacia delle iniezioni di corticosteroidi nelle patologie del polso e della mano, sono presi in considerazione la sindrome del tunnel carpale e l'osteoartrosi dell'articolazione trapezio-metacarpica.

Le iniezioni di corticosteroidi sono più efficaci nel trattamento della sindrome del tunnel carpale rispetto al placebo e all'assunzione di corticosteroidi assunti per via orale. Non mostrano una differenza significativa comparate ad altri interventi quali assunzioni di FANS per via orale e applicazione di uno splint con polso in posizione neutra, laser He-Ne, ionoforesi e fonoforesi. [Marshall (2007)¹⁹]

Vi è qualche evidenza per la riduzione del dolore nell'osteoartrosi dell'articolazione trapezio-metacarpica sia per le iniezioni di corticosteroidi che per le iniezioni di acido ialuronico. Molti autori ritengono le iniezioni di acido ialuronico più efficaci poiché hanno un effetto di lunga durata superiore. [Spaans (2015)³³] Lo stesso vale per la proloterapia. [Jahangiri (2014)¹²]

Non è possibile trarre delle conclusioni definitive riguardo l'efficacia delle iniezioni di corticosteroidi nel trattamento della sindrome del tunnel carpale e dell'osteoartrosi dell'articolazione trapezio-metacarpica visto il numero limitato di studi presi in considerazione e le differenze di intervento presenti tra gli studi.

4.2 LIMITI DELLO STUDIO

La scelta di selezionare soltanto studi che fossero in lingua inglese o italiana e l'assenza di una valutazione della qualità metodologica degli studi presenti all'interno delle revisioni sistematiche costituiscono un limite allo studio.

Di conseguenza, i risultati ottenuti devono essere interpretati con cautela visto anche il numero limitato di studi presenti all'interno di alcune revisioni sistematiche e l'eterogeneità degli studi.

Inoltre la mancanza del "cieco" da parte dei pazienti e degli operatori e la mancanza dell'analisi secondo il principio della "intention to treat" potrebbero costituire fonti di bias.

5. CONCLUSIONI

5.1 IMPLICAZIONI PER LA PRATICA CLINICA

La terapia infiltrativa con corticosteroidi rappresenta un approccio efficace per il trattamento di numerose patologie muscolo-scheletriche dove prevale la componente infiammatoria acuta, che può caratterizzare anche patologie degenerative.

Ha il vantaggio di poter concentrare la propria azione in sede locale senza interferire con eventuali altre terapie sistemiche in atto e, al tempo stesso, di poter essere messa in atto nei soggetti non responsivi alla terapia sistemica.

La terapia infiltrativa con corticosteroidi è quasi sempre efficace a breve termine, ma occorre comunque avere sempre presente le possibili controindicazioni, prima fra tutte il divieto di effettuare più di tre iniezioni in un anno nella stessa sede, per non correre il rischio di un deterioramento della cartilagine.

5.2 IMPLICAZIONI PER LA RICERCA

Sono necessari ulteriori studi di alta qualità metodologica a sostegno dell'efficacia delle iniezioni di corticosteroidi in particolare nel trattamento a lungo termine del dolore alla spalla, in seguito a sindrome da impingement e disordini della CdR, e nel trattamento delle patologie del polso e della mano.

6. BIBLIOGRAFIA

1. Arroll, B.; Goodyear-Smith, F.; Corticosteroid injections for painful shoulder: a meta-analysis; *Br J Gen Pract*, 2005, 55(512):224-28;
2. Assendelft, W. J.; Hay, E. M.; Adshead, R.; Bouter, L. M.; Corticosteroid injections for lateral epicondylitis: a systematic overview; *Br J Gen Pract*, 1996, 46(405):209-16;
3. Blanchard, V.; Barr, S.; Cerisola, F. L.; The effectiveness of corticosteroid injections compared with physiotherapeutic interventions for adhesive capsulitis: a systematic review; *Physiotherapy*, 2010, 96(2):95-107;
4. Creamer, P.; Intra-articular corticosteroid injections in osteoarthritis: do they work and if so, how?; *Ann Rheum Dis*, 1997, 56:634-635;
5. Eyigor, C.; Eyigor, S.; Korkmaz, O. K.; Uyar, M.; Intra-articular corticosteroid injections versus pulsed radiofrequency in painful shoulder: a prospective, randomized, single-blinded study; *Clin J Pain*, 2010, 26(5):386-392;
6. Frizziero, L.; Terapia farmacologica e non farmacologica delle malattie reumatiche: quali sinergie?; Mattioli, 2010;
7. Gaujoux-Viala, C.; Dougados, M.; Gossec, L.; Efficacy and safety of steroid injections for shoulder and elbow tendonitis: a meta-analysis of randomized controlled trials; *Ann Rheum Dis*, 2009, 68(12):1843-49;
8. Ginn, K. A.; Cohen, M. L.; Exercise therapy for shoulder pain aimed at restoring neuromuscular control: a randomized comparative clinical trial; *J Rehabil Med*, 2005, 37(2):115-22;
9. Goodman&Gilman's; The pharmacological basis of therapeutics; 12th ed. McGraw Hill;
10. Gunduz, R.; Malas, F. U.; Borman, P.; Kocaoglu, S.; Ozcakar, L.; Physical therapy, corticosteroid injection and extracorporeal shock wave treatment in lateral epicondylitis. Clinical and ultrasonographical comparison; *Clin Rheumatol*, 2012, 31(5):807-12;
11. Hay, E. M.; Thomas, E.; Paterson, S. M.; Dziedzic, K.; Croft, P. R.; A pragmatic randomised controlled trial of local corticosteroid injection and physiotherapy for the treatment of new episodes of unilateral shoulder pain in primary care; *Ann Rheum Dis*, 2003, 62(5):394-99;
12. Jahangiri, A.; Moghaddam, F. R.; Najafi, S.; Hypertonic dextrose versus corticosteroid local injection for the treatment of the osteoarthritis in the first carpometacarpal joint: a double-blind randomized clinical trial; *J Orthop Sci*, 2014, 19(5):737-43;
13. Jindal, N.; Gaury, Y.; Banshiwal, R. C.; Lamoria, R.; Bachhal, V.; comparison of short term results of single injection of autologus blood and steroid injection in tennis elbow: a prospective study; *J Orthop Surg Res*, 2013, 8:10;

14. Johansson, K.; Bergstrom, A.; Schroder, K.; Foldevi, M.; Subacromial corticosteroid injection or acupuncture with home exercises when treating patients with subacromial impingement in primary care – a randomized clinical trial; *Family Practice*, 2011, 28(4):355-65;
15. Koester, M. C.; Dunn, W. R.; Kuhn, J. E.; Spindler, K. P.; The efficacy of subacromial corticosteroid injection in the treatment of rotator cuff disease: a systematic review; *J Am Acad Orthop Surg*, 2007, 15(1):3-11;
16. Kucuksen, S.; Yilmaz, H.; Salli, A.; Ugurlu, H.; Muscle energy technique versus corticosteroid injection for management of chronic lateral epicondylitis: randomized controlled trial with 1-year follow-up; *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 2013, 94(11):2068-74;
17. Lim, T. K.; Koh, K. H.; Shon, M. S.; Lee, S. W.; Park, Y. E.; Yoo, J. C.; Intra-articular injection of hyaluronate versus corticosteroid in adhesive capsulitis; *Orthopedics*, 2014, 37(10):e860-65;
18. Mardani-Kivi, M.; Karimi-Mobarakeh, M.; Karimi, A.; Akhoondzadeh, N.; Saheb-Ekhtiari, K.; Hashemi-Motlagh, K.; Bahrami, F.; The effects of corticosteroid injection versus local anesthetic injection in the treatment of lateral epicondylitis: a randomized single-blinded clinical trial; *Arch Orthop Trauma Surg*, 2013, 133(6):757-63;
19. Marshall, S.; Tardif, G.; Ashworth, N.; Local corticosteroid injection for carpal tunnel syndrome; *Cochrane Database Syst Rev*, 2007, (2):Cd001554;
20. McDonough, A. K.; Curtis J. R.; Saag K. G.; The epidemiology of glucocorticosteroid-associated adverse events; *Curr Opin Rheumatol*, 2008, 20:131-37;
21. Olausson, M.; Holmedal, O.; Lindbaek, M.; Brage, S.; Solvang, H.; Treating lateral epicondylitis with corticosteroid injections or non-electrotherapeutical physiotherapy: a systematic review; *BMJ Open*, 2013, 3(10):e003564;
22. Olausson, M.; Holmedal, O.; Mdala, I.; Brage, S.; Lindbaek, M.; Corticosteroid or placebo injection combined with deep transverse friction massage, Mills manipulation, stretching and eccentric exercise for acute lateral epicondylitis: a randomized controlled trial; *BMC Musculoskelet Disord*, 2015, 16:122;
23. Olivo S. A.; Macedo, L. G.; Gadotti, I. C.; Fuentes, J.; Stanton, T.; Magee, D. J.; Scales to assess the quality of randomized controlled trials: a systematic review; *Phys Ther*, 2008, 88:156-75;
24. Penning, L. I.; de Bie, R. A.; Walenkamp, G. H.; Subacromial triamcinolone acetonide, hyaluronic and saline injections for shoulder pain an RCT investigating the effectiveness in the first days; *BMC Musculoskelet Disord*, 2014, 15:352;
25. Rhen, T.; Cidlowski, J. A.; Anti-inflammatory actions of glucocorticoids. New mechanisms for old drugs; *N Engl J Med*, 2005, 353(17):1711-23;

26. Rhon, D. I.; Boyles, R. B.; Cleland, J. A.; One-year outcome of subacromial corticosteroid injection compared with manual physical therapy for the management of the unilateral shoulder impingement syndrome: a pragmatic randomized trial; *Ann intern Med*, 2014, 161(3):161-69;
27. Sackett, D. L.; Strauss, S. E.; Richardson, W. S., Rosenberg, W.; Haynes, R. B.; Evidence-based medicine: how to practice and teach EBM; Edinburgh: Churchill Livingstone, 2000;
28. Schoepe, S.; Schacke, H.; May, E.; Asadullaha, K.; Glucocorticoid therapy-induced skin atrophy; *Exp Dermatol*, 2006, 15:406-20;
29. Shah, N.; Lewis, M.; Shoulder adhesive capsulitis: systematic review of randomised trials using multiple corticosteroid injections; *Br J Gen Pract*, 2007, 57(541):662-67;
30. Sims, S. E. G.; Miller, K.; Elfar, J. C.; Hammert, W. C.; Non-surgical treatment of lateral epicondylitis: a systematic review of randomized controlled trials; *Hand*, 2014, 9(4):419-46;
31. Smidt, N.; Assendelft, W. J.; van der Windt, D. A.; Hay, E. M.; Buchbinder, R.; Bouter, L. M.; Corticosteroid injections for lateral epicondylitis: a systematic review; *Pain*, 2002, 96(1-2):23-40;
32. Song, A.; Higgins, L. D.; Newman, J.; Jain, N. B.; Glenohumeral corticosteroid injections in adhesive capsulitis: a systematic search and review; *Pm r*, 2014, 6(12):1143-56;
33. Spaans, A. J.; van Minnen, L. P.; Kon, M.; Schuurman, A. H.; Schreuders, A. R.; Vermeulen, G. M.; Conservative treatment of thumb base osteoarthritis: a systematic review; *J Hand Surg Am*, 2015, 40(1):16-21.e1-6;
34. Subramanian, S. K.; Massie, C. L.; Malcolm, M. P.; Levin, M. F.; Does provision of extrinsic feedback result in improved motor learning in the upper limb poststroke? A systematic review of the evidence; *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 2010, 24:113-24;
35. Van der Sande, R.; Rinkel, W. D.; Gebremariam, L.; Hay, E. M.; Koes, B. W.; Huisstede, B. M.; Subacromial impingement syndrome: effectiveness of pharmaceutical interventions-nonsteroidal anti-inflammatory drugs, corticosteroid or other injections: a systematic review; *Arch Phys Med Rehabil*, 2013, 94(5):961-76;
36. Verhagen, A. P.; de Vet, H. C. W.; de Bie, R. A.; Kessels, A. G. H.; Boers, M.; Bouter, L. M.; Knipschild, P. G.; The Delphi list: a criteria for quality assessment of randomized clinical trials for conducting systematic reviews developed by Delphi consensus; *J Clin Epidemiol*, 1998, 51(12):1235-41;
37. Zheng, X. Q.; Li, K.; Wei, Y. D.; Tie, H. T.; Yi, X. Y.; Huang, W.; Non-steroidal anti-inflammatory drugs versus corticosteroid for treatment of shoulder pain: a systematic review and meta-analysis; *Database of Abstracts of Reviews of Effects*, 2014, (2):1824-31;