



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 2013/2014

Campus Universitario di Savona

***“EFFICACIA DELLE STRATEGIE RIABILITATIVE PER
L’INIBIZIONE MUSCOLARE ARTROGENICA:
UNA REVISIONE SISTEMATICA DI STUDI
RANDOMIZZATI CONTROLLATI”***

Candidato:

Dott. Ft Stefano Salvioli

Relatore:

Dott. Ft OMT Davide B. Alberoni

INDICE

ABSTRACT	4
INTRODUZIONE	5
Meccanismi neurofisiologici	6
Valutazione dell'AMI	9
Scopo della revisione	10
METODI	11
Criteri di elegibilità	11
Fonti utilizzate per la ricerca	11
Selezione degli studi.....	12
Valutazione della qualità metodologica	12
Processo di raccolta dati	13
Analisi dei risultati.....	13
RISULTATI	14
Studi selezionati	14
Qualità metodologica degli studi	18
Effetti delle modalità disinibitorie	20
Distretto caviglia	20
Distretto ginocchio.....	22
Modulazione delle afferenze - terapia manuale.....	22
Modulazione delle afferenze – crioterapia e TENS.....	24
Modulazione delle afferenze – termoterapia esogena	29
Modulazione delle afferenze – vibrazioni.....	31
Elettrostimolazione neuromuscolare (NMES)	32
Esercizio terapeutico.....	34
Stimolazione magnetica transcranica (TMS)	35
DISCUSSIONE	40
Raccomandazioni cliniche	47
Raccomandazioni per la ricerca	49
Limiti della revisione	50
CONCLUSIONI	50

CONFLITTI D'INTERESSI	50
BIBLIOGRAFIA	51
ALLEGATI	56
Allegato 1: Scala Pedro in Italiano.	56
Allegato 2: sistema di classificazione della qualità delle evidenze GRADE.....	57

ABSTRACT

Background: L'inibizione muscolare artrogenica (AMI) è comunemente associata a lesioni e disfunzioni articolari, come osservato a livello di quadricipite nel ginocchio, di soleo e peroneo lungo nella caviglia e del grande gluteo nell'anca. Recentemente diversi autori hanno proposto differenti interventi per migliorare l'attivazione muscolare e diminuire l'AMI, ma non è chiaro quali siano i più efficaci.

Objective: Determinare quali interventi disponibili siano in grado effettivamente di diminuire l'inibizione muscolare e migliorare l'attivazione volontaria, nei diversi distretti articolari.

Data Sources: Database consultati: PubMed, PEDro, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Tripdatabase. Termini chiave principali cercati: arthrogenic muscle inhibition e sinonimi, Rehabilitation e Physical Therapy Modalities. Ultima ricerca effettuata il 18/03/2015. Inoltre sono stati cercati eventuali studi rilevanti nelle bibliografie degli articoli trovati, nelle revisioni che trattano l'argomento e nei gruppi di interesse principali della professione.

Study selection: studi randomizzati controllati (RCT) in inglese o in italiano che abbiano indagato l'efficacia di interventi disinibitori su qualsiasi distretto articolare, effettuati su persone sane con gonfiore articolare indotto o su persone con problematiche articolari, e che abbiano valutato l'attivazione e/o l'inibizione muscolare.

Data Extraction: Processo effettuato dall'autore, che ha poi collocato i dati estratti all'interno di apposite tabelle sinottiche.

Data Synthesis: Sono stati inclusi 19 studi totali, di cui 2 che indagano l'effetto di modalità disinibitorie sul distretto caviglia e 17 sul distretto ginocchio. Per quanto riguarda la caviglia, gli interventi che hanno mostrato un miglioramento significativo dell'attivazione del soleo, sono stati la manipolazione tibio-fibulare distale e l'applicazione del taping di riposizionamento fibulare. Nel ginocchio sono state considerate la terapia manuale, la stimolazione elettrica transcutanea (TENS), la termoterapia esogena, l'elettrostimolazione neuromuscolare (NMES), l'esercizio terapeutico, la vibrazione e la stimolazione magnetica transcranica (TMS). Le modalità che hanno migliorato l'attivazione del quadricipite in modo statisticamente significativo sono state principalmente la TENS, la crioterapia, la vibrazione e la TMS. Solo uno studio su tre ha mostrato un miglioramento significativo con l'utilizzo della terapia manuale. Mentre nessuno studio ha trovato risultati significativi per la termoterapia esogena, la NMES e l'esercizio terapeutico.

Conclusions: L'efficacia di modalità disinibitorie è stata indagata in letteratura solo sulla caviglia e sul ginocchio. Per il primo distretto si conclude che la manipolazione dell'articolazione tibio-fibulare distale in direzione posteriore ed il bendaggio di riposizionamento fibulare secondo Mulligan, sono le uniche modalità disinibitorie studiate per questo distretto articolare e sono efficaci nel migliorare l'attivazione muscolare del soleo in soggetti con instabilità cronica di caviglia (CAI). Nel ginocchio, invece, la crioterapia e la TENS sono gli interventi più studiati e si sono dimostrati efficaci nel migliorare l'attivazione del quadricipite nei soggetti con AMI. Si consiglia l'utilizzo della crioterapia prevalentemente in fase acuta, e della TENS in fase cronica. Anche l'applicazione di vibrazioni locali e globali si è dimostrata efficace su soggetti sani, ma necessita di maggiori studi per l'applicazione clinica.

INTRODUZIONE

Il riconoscimento di un'atrofia muscolare che accompagna le lesioni articolari si dice che risalga ai tempi di Ippocrate, ma che vi sia stata data poca attenzione fino a metà del diciannovesimo secolo. John Hunter nel 1776 descrisse tale condizione, attribuendola a una "relazione tra muscoli e articolazione sostenuta dal sistema nervoso simpatico (SNS)". Brown-Sequard nel 1860 pose l'ipotesi che l'atrofia muscolare associata alle lesioni articolari potrebbe essere dovuta ad un'irritazione riflessa, attuata attraverso il sistema vasomotore. Sabourin nel 1873 sostenne che la diffusione dei mediatori infiammatori dall'articolazione al muscolo fosse responsabile di tale atrofia. Curveillier, Cillet ed altri autori francesi pensarono che l'atrofia fosse il risultato del non uso. In contrasto ad essi, Valpain, nel 1875, sottolineò che il non uso potrebbe essere causa di un'atrofia lenta e progressiva, mentre quella conseguente ad una lesione articolare è a rapida insorgenza [1].

Ad oggi tale condizione è stata studiata nel ginocchio [2], nella caviglia [3-5] e nell'anca [6], ma in linea teorica potrebbe presentarsi in tutte le articolazioni. Nel ginocchio, che è sicuramente il distretto più studiato, l'inibizione muscolare artrogenica (AMI) è stata osservata nel muscolo quadricipite in associazione ad un ampio spettro di problematiche, tra cui osteoartrosi [7-9], artrite reumatoide [10], dolore anteriore di ginocchio [11], contusione patellare [12], lesione legamento crociato anteriore (LCA) [13], ricostruzione LCA [14], lesione meniscale [15], meniscectomia [16, 17] ed intervento di artroprotesi [18-20]. Nella caviglia è stata individuata nei muscoli peroneo lungo e soleo in soggetti con instabilità funzionale [3], nei quali è stata osservata una riduzione del rapporto h/M. Nell'anca, infine, è stata dimostrata un'inibizione artrogenica del muscolo grande gluteo in seguito a gonfiore articolare indotto artificialmente [6].

L'AMI sembra essere più severa negli stadi acuti del danno articolare, ad esempio l'ampiezza del segnale elettromiografico (EMG) sembra essere ridotta dal 50% al 70% nelle prime ore dopo meniscectomia e fino all'80-90% dopo 24 h, mentre migliora parzialmente dopo 10-15 giorni arrivando al 30-50% [17]. Nell'intervento di artroprotesi di ginocchio è stata osservata un'inibizione del quadricipite del 10% prima dell'intervento, misurata con il metodo del "burst-superimposition", che arriva circa al 30% dopo 3-4 settimane dall'intervento [18, 20]. In base alle evidenze disponibili l'AMI sembra ridursi gradualmente dopo la fase acuta, raggiungendo un plateau nel medio termine (circa a 6 mesi), e diminuire ulteriormente a lungo termine (18-33 mesi) [2]. Comunque, un modesto livello di AMI potrebbe essere ancora presente a distanza di mesi

dalla lesione, a volte anche anni, come osservato da Becker in pazienti in esiti di meniscectomia a 4 anni dall'intervento [16].

Meccanismi neurofisiologici

Il meccanismo neurofisiologico che sostiene l'AMI non è ad oggi completamente conosciuto, anche se vi è accordo tra gli autori nel sostenere un'ipotesi multifattoriale. Entrando maggiormente nel dettaglio si è osservato che il gonfiore articolare causa un'inibizione significativa del quadricipite, anche in assenza di fattori come l'infiammazione, il dolore e danni strutturali. Ciò è stato dimostrato iniettando soluzioni liquide nelle articolazioni femoro-tibiali di soggetti umani [21-25]. Il gonfiore aumenta la pressione intra-articolare ed incrementa la scarica delle fibre afferenti di tipo II. Infatti iniettando sostanze anestetiche in un'articolazione gonfia, si riduce enormemente l'AMI [22, 26]. Ma il gonfiore non è l'unico responsabile, anche i mediatori infiammatori dovuti ad artrite, traumi, o ad esiti di operazioni chirurgiche, incrementano in modo sostanziale la scarica delle afferenze attraverso la sensibilizzazione periferica di terminazioni di fibre di tipo III e IV [27-30]. Anche la lassità articolare potrebbe alterare l'attivazione dei recettori articolari, per il semplice motivo che un'aumentata traslazione delle superfici articolari durante il movimento attiva maggiormente i meccanocettori ed i nocicettori coinvolti nella segnalazione dei limiti del movimento. Questo è stato osservato solo su modelli animali ed è quindi difficile un'inferenza sui soggetti umani [31-33]. Inoltre, una lesione delle strutture articolari, potrebbe portare ad un danno dei recettori presenti nei tessuti, riducendo così gli output afferenti dall'articolazione. Secondo alcuni autori anche una perdita delle afferenze potrebbe portare all'inibizione muscolare, e non solo un loro aumento, come avviene con il gonfiore [34-37]. Le afferenze articolari proiettano ampiamente a diverse classi di neuroni spinali, e ciò ha il potenziale di influenzare l'eccitabilità del motoneurone alfa del quadricipite attraverso multipli, indipendenti circuiti [38, 39]. Ad oggi ne sono stati individuati tre che sembrano contribuire all'AMI. Il primo è il "circuito inibitorio non reciproco di gruppo 1", i cui interneuroni Ib risiedono nella lamina VI e VII del midollo spinale [38]. Il loro input dominante proviene dalle fibre di tipo Ib che originano dagli organelli tendinei del Golgi, localizzati in prossimità della giunzione muscolo-tendinea. Ma essi ricevono input anche da un certo numero di recettori periferici, inclusi quelli articolari di tipo III e IV [40], che se scaricano in modo anomalo come in caso di gonfiore, portano ad un'alterata

eccitabilità di tale circuito. Il secondo circuito spinale presumibilmente coinvolto è il “riflesso flessorio”: esso produce un pattern facilitatorio per i flessori ed inibitorio per gli estensori [41, 42]. Gli interneuroni coinvolti in esso non sono stati ancora chiaramente identificati, anche se recenti evidenze mostrano come i neuroni ad ampio spettro dinamico giochino un ruolo di rilievo nella mediazione di tale riflesso [43, 44]. Questi interneuroni sono localizzati nella lamina V del corno dorsale e ricevono input convergenti da un certo numero di diverse afferenze periferiche, tra cui i recettori articolari [45]. Una conseguenza dell’infiammazione articolare e del risultante sbarramento degli input afferenti di tipo III e IV, è proprio l’ipereccitabilità degli interneuroni ad ampio spettro dinamico [46]. Questo processo è conosciuto come sensibilizzazione centrale ed è caratterizzato da cambiamenti a lungo termine del funzionamento sinaptico [47]. L’ultimo meccanismo spinale coinvolto è il “circuito gamma”: si tratta di un riflesso spinale necessario per raggiungere una completa attivazione muscolare durante la contrazione volontaria, data dal fatto che i fusi neuromuscolari innervati dal motoneurone gamma trasmettono impulsi eccitatori all’omonimo motoneurone alfa. Un certo numero di potenziali meccanismi neuronali possono essere considerati per spiegare il malfunzionamento di tale circuito. I ricercatori suggeriscono che una modifica della scarica delle afferenze articolari potrebbe contribuire alla disfunzione del circuito gamma, anche se ciò è stato dimostrato solo su modelli animali [48]. Salendo al livello più alto del sistema nervoso si nota che i centri sovraspinali hanno ampie proiezioni verso quelli spinali, e questo ha il potenziale di influenzare fortemente l’AMI. Inoltre anche i recettori articolari hanno molte proiezioni verso i centri superiori, ed anche a questo livello le afferenze potrebbero essere influenti come mostrato a livello spinale [49-52]. È stato osservato che l’eccitabilità corticospinale sembra essere maggiore in pazienti con lesione cronica del LCA rispetto a soggetti sani, anche a fronte di una minor ampiezza del segnale EMG [53]. A fronte di ciò è ragionevole pensare che in una problematica cronica di ginocchio si ha un paradossale incremento dell’eccitabilità dell’area corrispondente nella corteccia motoria primaria, che proietta ai motoneuroni del quadricipite, in modo da contrastare l’inibizione data dai circuiti spinali precedentemente descritti. Sempre a livello centrale troviamo i sistemi modulatori del tronco encefalico, che agiscono con un’azione tonica inibitoria sul riflesso flessorio e sui neuroni ad ampio spettro dinamico [54]. Presumibilmente, è possibile sostenere che un danno articolare porti ad una riduzione dell’inibizione discendente e/o ad un aumento della facilitazione discendente verso i neuroni ad ampio spettro dinamico, aumentando l’eccitabilità del riflesso flessorio ed amplificando l’AMI. Le evidenze disponibili suggeriscono che una problematica articolare cronica

sia associata ad una disfunzione della modulazione proveniente dal tronco encefalico verso questi particolari neuroni. Questa rete di effetti che coinvolge la modulazione dal tronco encefalico appare essere influenzata dallo stadio della lesione, suggerendo un possibile ruolo di questi circuiti nel mantenimento dell'ipereccitabilità del riflesso flessorio dopo un danno articolare [55-57]. Infine è stato suggerito che una riduzione dell'attivazione e della forza del quadricipite potrebbe parzialmente essere dovuta ad una modifica subconscia dello sforzo volontario, probabilmente per paura di danneggiare l'articolazione o elicitare il dolore [58]. Sebbene tale ragionamento sembra corretto ed intuitivo non vi sono studi che lo sostengono [26]. L'insieme di questi meccanismi e le loro relazioni sono schematizzate nella Figura 1, proposta nella revisione di Rice et al. [2].

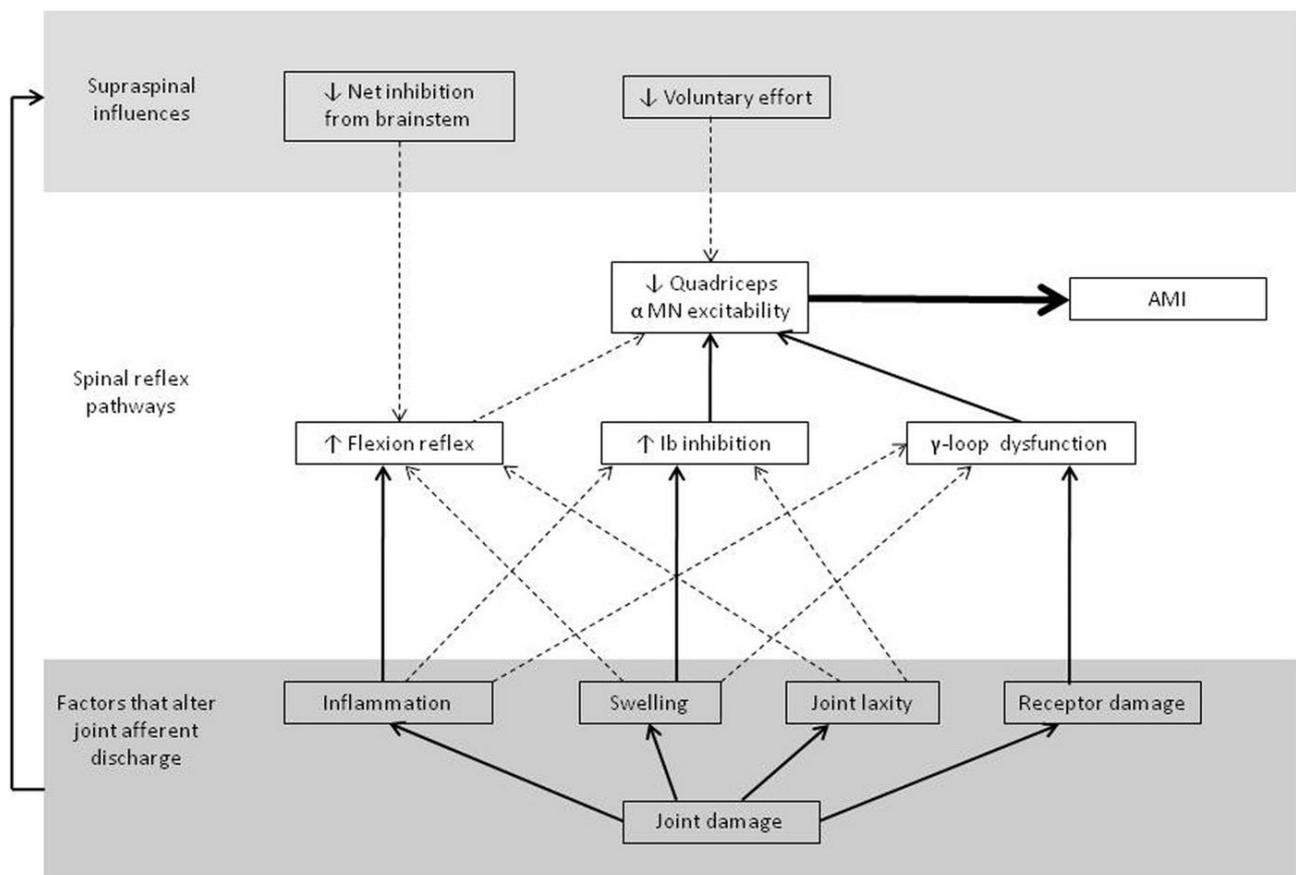


Figura 1. Schema proposto da Rice et al. [2] dei meccanismi implicati nell'AMI e nelle loro relazioni.

Valutazione dell'AMI

Per la quantificazione dell'AMI sono state utilizzate numerose tecniche, le più frequenti sono: parametri EMG, l'"interpolated twitch" ed il "burst superimposition". Con l'EMG viene misurata l'onda H, data dall'attivazione dei motoneuroni alfa da parte dei neuroni afferenti provenienti dai fusi neuromuscolari, quando stimolati da una corrente blanda. Viene inoltre misurata l'onda M, che indica l'attivazione diretta dei motoneuroni alfa da parte dello stimolo elettrico. Infine viene calcolato il rapporto di queste due grandezze, indicato negli studi come h/M ratio, che indica la percentuale di motoneuroni attivati dallo stimolo elettrico sotto-soglia. Le altre due tecniche utilizzate, l'interpolated twitch ed il burst superimposition, si fondano sul principio dell'incremento di forza muscolare espressa in seguito ad una stimolazione elettrica, sovrapposta ad una massima contrazione volontaria, in modo da individuare una deficitaria attivazione muscolare. La tecnica dell'interpolated twitch sovrappone un singolo o multipli stimoli elettrici a vari livelli di contrazione muscolare, calcolando il deficit di contrazione attraverso la formula: $1 - (\text{massima forza espressa con stimolo elettrico durante massima contrazione volontaria} / \text{massima forza espressa con stimolo elettrico a riposo})$. La tecnica del burst superimposition, invece, sovrappone un treno di stimoli solo durante la massima contrazione volontaria e calcola l'attivazione volontaria attraverso la formula: $\text{torque durante la massima contrazione volontaria} / \text{torque durante lo stimolo elettrico sovrapposto alla massima contrazione volontaria}$. Sfortunatamente, i ricercatori hanno usato un certo numero di parametri di stimolazione differenti (es: stimolo singolo o stimoli multipli, angoli articolari differenti...) per quantificare l'AMI, ognuno dei quali potrebbe dare una stima diversa del deficit. L'eterogeneità e le limitazioni dei metodi usati rendono difficile comparare in modo assoluto l'AMI tra i diversi studi [59].

Scopo della revisione

Le strategie di riabilitazione tradizionali sono orientate al recupero della forza muscolare per migliorare la funzione muscolare, senza indirizzarsi in modo specifico al deficit di attivazione muscolare. L'esercizio terapeutico tradizionale ha dimostrato di portare solo un minimo miglioramento della forza e dell'attivazione volontaria del quadricipite [60]. Considerando che il recupero di una buona attivazione muscolare volontaria è associata all'abilità di sviluppare un'adeguata forza muscolare nella popolazione clinica, interventi indirizzati in modo specifico all'incremento dell'attivazione sembrano essere imperativi [61]. Le tecniche utilizzate per alterare l'eccitabilità dei motoneuroni alfa in seguito a lesioni o problemi articolari con lo scopo di aumentare l'attivazione muscolare volontaria e migliorare il risultato dell'esercizio terapeutico, vengono denominate "interventi disinibitori" [62]. Questi sono intesi come modalità indirizzate a modificare la funzione neuromuscolare, agendo a vari livelli: meccanoceffori articolari, sistema nervoso periferico (SNP) e sistema nervoso centrale (SNC).

L'obiettivo di questa revisione sistematica di studi randomizzati controllati è determinare quali interventi disponibili siano in grado effettivamente di diminuire l'inibizione muscolare e migliorare l'attivazione volontaria.

METODI

Criteri di elegibilità

Gli studi inclusi nella revisione soddisfano i seguenti criteri di elegibilità:

- Partecipanti: Soggetti di tutte le età con patologia a carico di qualsiasi distretto articolare, o soggetti sani con gonfiore articolare indotto artificialmente, e conseguente inibizione muscolare artrogenica;
- Interventi: modalità disinibitorie effettuate per migliorare l'attivazione muscolare volontaria;
- Outcomes: misure di attivazione muscolare o di inibizione (central activation ratio (CAR), burst superimposition technique, H/M ratio...);
- Tipi di studio: Disegni di studio sperimentali che prevedano un confronto tra gruppi e l'utilizzo della randomizzazione (RCT);
- Tipi di report: Lingua inglese o italiana, senza limiti temporali di pubblicazione. I Report doppi saranno esclusi.

Fonti utilizzate per la ricerca

Gli studi sono stati identificati attraverso una ricerca effettuata dall'autore sui principali database: PubMed, PEDro, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Tripdatabase. L'ultima ricerca è stata effettuata il 18/03/2015. Inoltre sono stati cercati eventuali studi rilevanti nelle bibliografie degli articoli trovati, nelle revisioni che trattano l'argomento e nei gruppi di interesse principali della professione.

Le strategie di ricerca e le stringhe utilizzate nei database elettronici sono riportate nella tabella seguente (Tabella 1).

DATABASE	TRINGA / TRATEGIA DI RICERCA
PubMed	<p>(((((("arthrogenic muscle inhibition"[Title/Abstract]) OR "arthrogenic inhibition"[Title/Abstract]) OR "arthrogenous muscle weakness"[Title/Abstract]) OR "arthrogenous muscle inhibition"[Title/Abstract]) OR "arthrogenous inhibition"[Title/Abstract]) OR "quadriceps activation"[Title/Abstract])</p> <p>AND</p> <p>((((((("Rehabilitation"[Mesh]) OR "Cryotherapy"[Mesh]) OR "Physical Therapy Modalities"[Mesh]) OR "transcutaneous electrical nerve stimulation"[Text Word]) OR "neuromuscular electrical stimulation"[Text Word]) OR cryotherapy[Text Word]) OR "disinhibitory modalities"[Text Word]) OR "focal joint cooling"[Text Word]) OR "transcranial magnetic stimulation"[Text Word])</p>
PEDro	Muscle inhibition (AND) [TiAb]
Cochrane Central Register of Controlled Trials	"arthrogenic muscle inhibition", "arthrogenous muscle weakness", "quadriceps activation", "quadriceps inhibition" (OR)
Tripdatabase	All of these words: arthrogenic inhibition

Tabella 1: Strategie di ricerca e stringhe utilizzate nei database elettronici.

Selezione degli studi

La selezione degli studi è stata effettuata dall'autore in due momenti consequenziali: inizialmente sono stati inclusi gli studi attraverso uno screening iniziale attraverso la lettura di titolo e abstract, successivamente è stata indagata la presenza dei criteri di inclusione attraverso la lettura dell'intero articolo. I passaggi della selezione sono riportati in un flow-diagram nella sezione dei risultati.

Valutazione della qualità metodologica

La qualità metodologica degli studi inclusi è stata valutata dall'autore con la PEDro-scale (Allegato 1) [63]. Per gli studi già valutati su PEDro è stato utilizzato il punteggio riportato in tale database, ciò in considerazione del fatto che l'esperienza dei valutatori di PEDro è sicuramente elevata,

maggiore di quella dell'autore, riducendo così il rischio di errori. I punteggi ottenuti nei vari items della scala sono stati riportati in un'apposita tabella nella sezione dei risultati.

La qualità metodologica è stata considerata in modo critico nella discussione dei risultati dello studio.

Processo di raccolta dati

Dagli studi inclusi sono stati estratti i dati rilevanti: caratteristiche dei partecipanti (numero, sesso, età, condizione), caratteristiche degli interventi (tipo di intervento, posologia), outcomes considerati (strumenti di misura, follow-up di valutazione), risultati e misura della validità interna (punteggio ottenuto con la scala PEDro). Tale processo è stato eseguito dall'autore. I dati estratti sono stati poi riportati in modo sintetico in apposite tabelle nella sezione dei risultati.

Analisi dei risultati

Considerando l'elevata eterogeneità degli studi non è possibile effettuare una sintesi quantitativa dei risultati (metanalisi), è stata bensì effettuata una sintesi qualitativa di questi, dove sono stati evidenziati gli effetti dei diversi interventi terapeutici sui problemi/patologie articolari dei diversi distretti. I risultati sono stati poi considerati in modo critico nelle discussioni, anche in relazione alla qualità interna e consistenza degli studi primari individuati.

RISULTATI

Studi selezionati

La ricerca sui principali database ha individuato 99 articoli, mentre altri 4 sono stati identificati nelle bibliografie degli studi rilevanti, per un totale di 103 articoli. Il primo processo di screening ha selezionato 32 articoli potenzialmente elegibili attraverso la lettura di titolo e abstract, mentre 71 sono stati esclusi, poiché doppi o non rilevanti. Infine solo 19 studi sono stati inclusi nella revisione con l'utilizzo dei criteri di elegibilità e la lettura del full-text. 13 studi sono stati esclusi in questo passaggio: 8 avevano un disegno inadeguato, 3 per outcome non rilevanti e 1 con domanda di studio non pertinente. I passaggi effettuati per la selezione degli articoli sono schematizzati nel flow-diagram sottostante (Figura 2).

Dei 19 RCT inclusi (Tabella 2) ve ne sono 2 che indagano l'effetto di modalità disinibitorie sul distretto caviglia e 17 sul distretto ginocchio. Nella caviglia gli interventi utilizzati sono stati la manipolazione tibio-fibulare prossimale e distale [64], e l'uso del taping di riposizionamento fibulare [65].

Nel ginocchio sono stati considerati l'utilizzo della manipolazione dell'articolazione sacroiliaca [66, 67], la mobilizzazione patellare [68], la crioterapia [69, 70], la stimolazione elettrica transcutanea (TENS) [60, 71-73], la termoterapia esogena [74], l'elettrostimolazione neuromuscolare (NMES) [75-77], l'esercizio terapeutico [78], la vibrazione [79] e la stimolazione magnetica transcranica (TMS) [80, 81].

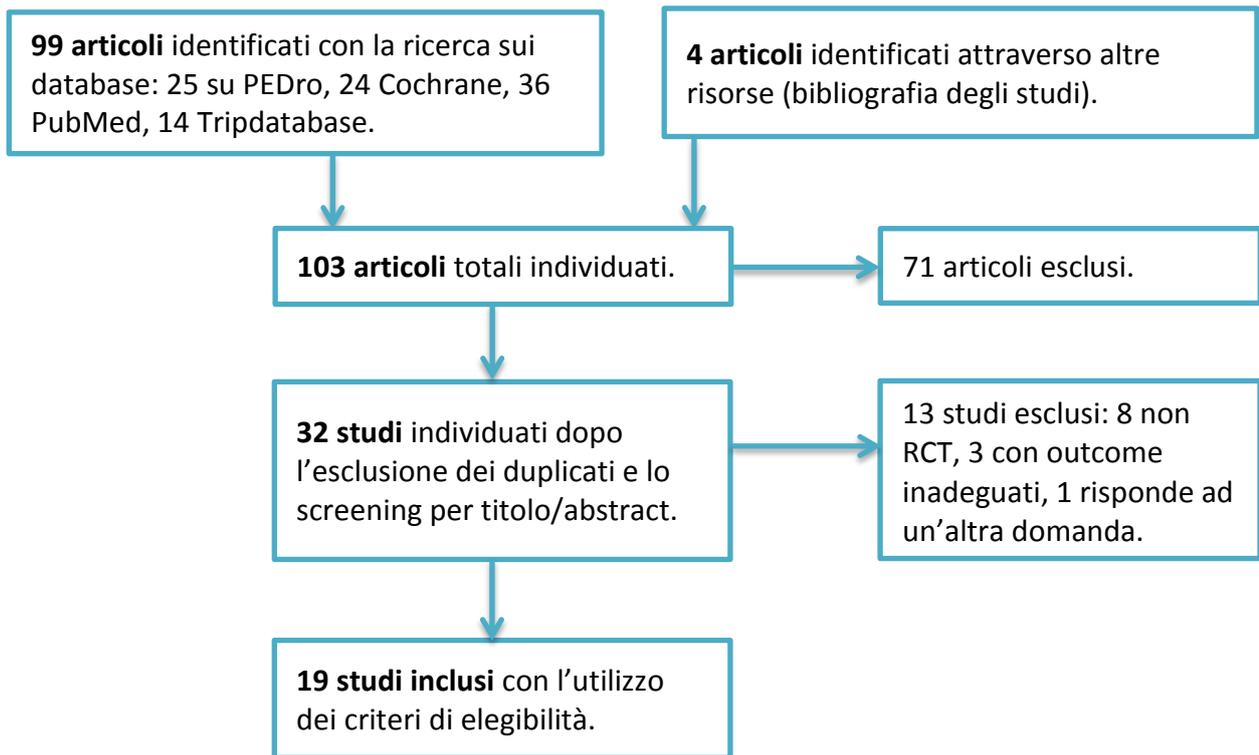


Figura 2: Flow-diagram del processo di selezione degli studi inclusi.

Primo autore, anno	Pedro score	Soggetti				Intervento	Outcome	Risultati
		N°	Sesso	Età	condizione			
Grindstaff TL, 2011	5/10	43	/	25,6 ± 7,7	CAI	Terapia manuale	h/M ratio soleo e peroneo lungo.	↑ h/M ratio soleo.
Chou E, 2013	5/10	12	M: 3 F: 9	21,5 ± 1,6	CAI	Fibular reposition taping	h/M ratio soleo e peroneo lungo, v/M ratio soleo.	↑ h/M ratio soleo.
Grindstaff TL, 2012	6/10	48	/	26,6 ± 8,9	PFPS	Terapia manuale	CAR, MVIC.	Nessuna diff significativa.
Grindstaff TL, 2014	7/10	75	M: 37 F: 38	20,9 ± 2,2	Storia di trauma-dolore	Terapia manuale	h/M ratio, paired reflex depression, recurrent inhibition.	Nessuna diff significativa.
Suter E, 2000	4/10	28	M: 3 F: 25	37,0 ± 12,0	AKP	Terapia manuale	MVIC, twitch interpolated technique, RMS.	↓ inibizione.
Hart JM, 2014	6/10	30	/	27,3 ± 11,4	LCA ricostruito > di 6 mesi	Crioterapia vs esercizi di forza	CAR, MVIC, h/M ratio.	↑ MVIC nel gruppo ice + esercizi.
Rice D, 2009	5/10	16	M: 10 F: 6	34,3 ± 11,7	Sani (knee)	Crioterapia	MVIC, MFCV, RMS.	↑ MVIC e MFCV.
Pietrosimone BG, 2011	7/10	36	M: 15 F: 21	/	Gonartrosi	TENS vs esercizi di forza	CAR, MVIC.	↑ CAR > in "TENS + esercizio" rispetto a "solo esercizio" a 2 sett, e a "sham-TENS + esercizio" a 4 sett.
Hopkins J, 2001	4/10	30	M: 19 F: 11	21, 8 ± 2,4	Sani (knee)	Crioterapia vs TENS	h-reflex.	↑ riflesso h in "Ice" e "TENS" > rispetto al "gr di controllo" a 15 e 30 min. ↑ riflesso h in "Ice" > di "TENS" > "gr di controllo" a 45 min. ↑ riflesso h in "Ice" > di "TENS" e "gr di controllo" a 60 min.
Hart JM, 2012	5/10	30	M: 20 F: 10	31,6 ± 13,0	LCA lesionato	Crioterapia vs TENS	CAR, MVIC.	Nessuna diff significativa nei gruppi. ↑ rispetto al baseline solo se si considerano tutti i sogg.
Pietrosimone BG, 2009	6/10	33	M: 17 F: 16	56 ± 12,5	Osteoartrosi di ginocchio	Crioterapia vs TENS	CAR, MVIC.	↑ CAR in "TENS" rispetto al "gr di controllo" a 20-30-45 min. ↑ CAR in "Ice" rispetto al

									“gr di controllo” a 20 min. No diff significative tra i 2 gruppi.
Warner B, 2013	6/10	12	M: 8 F: 4	25,6 ± 7,7	Storia di trauma-dolore	Termoterapia esogena	CAR, MVIC.		Nessuna diff significativa.
Blackburn JT, 2014	5/10	45	M: 17 F: 28	22 (18-35)	Sani (knee)	vibrazione	VPT, CAR.		↑ CAR immediato nei gruppi sottoposti a vibrazione, ↑ anche nel gr di controllo a 5 min.
Palmieri-Smith R, 2010	7/10	30	F: 30	58 ± 2,7	Artrosi radiologica	NMES	CAR, MVIC.		Nessuna diff significativa.
Petterson SC, 2009	6/10	200	M:108 F:92	65,3 ± 8,5	Dopo TKA	NMES	MVIC, CAR.		Nessuna diff significativa.
Glaviano NR, 2014	9/10	18	M: 10 F: 8	24,2 ± 3,4	Storia di trauma-dolore	NMES (PENS)	CAR, MVIC.		Nessuna diff significativa.
Park J, 2012	6/10	30	M: 14 F: 16	26,0±10,2	AKP	Esercizi di forza	CAR, MVIC.		Nessuna diff significativa.
Gibbons CE, 2010	8/10	20	M: 14 F: 6	38,2 ±17,5	Meniscectomia (da 10 gg a 3 aa)	TMS	CAR, MVIC.		↑ CAR a 10 e 60 min nel gr TMS rispetto al baseline.
Urbach D, 2005	3/10	10	M: 6 F: 4	62 (52-72)	6 mesi dopo TKA	TMS	twitch interpolated technique, MVIC.		↑ MVIC in “TMS + muscle contraction” a tutti i follow-up. No diff significative tra i 2 gruppi.

Tabella 2: rappresenta i dati principali degli studi inclusi: punteggio PEDro, partecipanti, interventi, outcome, risultati.

Legenda: chronic ankle instability (CAI), patello-femoral pain syndrome (PFPS), central activation ratio (CAR), maximal voluntary isometric contractions (MVIC), root mean square (RMS), muscle fiber conduction velocity (MFCV), anterior knee pain (AKP), legamento crociato anteriore (LCA), patterned electrical neuromuscular stimulation (PENS), neuromuscular electrical stimulation (NMES), total knee arthroplasty (TKA), transcranic magnetic stimulation (TMS).

Qualità metodologica degli studi

Il punteggio medio alla scala PEDro ottenuto dal totale degli studi inclusi è stato 5,8/10. Stratificando gli studi per distretto si nota che quelli che hanno indagato gli interventi sul distretto caviglia hanno un punteggio medio di 5/10, mentre quelli che hanno indagato il distretto ginocchio 5,9/10. In particolare, dividendo gli interventi sul ginocchio per tipologia, si ottengono i seguenti punteggi medi alla scala PEDro: 5,7/10 per la terapia manuale, 5,5/10 per la TENS e la crioterapia, 6,0/10 per la termoterapia esogena, 7,3/10 per la NMES, 6,0/10 per l'esercizio terapeutico, 5,0/10 per la vibrazione e 5,5 per la TMS.

La distribuzione dei punteggi nei vari items della scala ottenuti dai singoli studi è indicata nella tabella seguente (Tabella 3).

Autore, aa	Criteri elegib*	Random	Allocazione nascosta	similarità al baseline	Cieco dei soggetti	Cieco dei terapisti	Cieco dei valutatori	Follow-up adeguato	Intention to treat	between -group	Misure dell'effetto	TOT
<i>Grindstaff TL, 2011 [64]</i>	x	x		x			x			x	x	5/10
<i>Chou E, 2013 [65]</i>	x	x		x				x		x	x	5/10
<i>Grindstaff TL, 2012 [66]</i>	x	x		x			x	x		x	x	6/10
<i>Grindstaff TL, 2014 [68]</i>	x	x	x	x			x	x		x	x	7/10
<i>Suter E, 2000 [67]</i>	x	x	x				x				x	4/10
<i>Hart JM, 2014 [69]</i>	x	x		x			x	x		x	x	6/10
<i>Rice D, 2009 [70]</i>	x	x		x				x		x	x	5/10
<i>Pietrosimone BG, 2011 [60]</i>	x	x	x	x			x	x		x	x	7/10
<i>Hopkins J, 2001 [71]</i>	x	x		x						x	x	4/10
<i>Hart JM, 2012 [72]</i>	x	x		x				x		x	x	5/10
<i>Pietrosimone BG, 2009 [73]</i>	x	x	x	x			x			x	x	6/10
<i>Warner B, 2013 [74]</i>	x	x	x	x			x			x	x	6/10
<i>Blackburn JT, 2014 [79]</i>	x	x		x			x	x	x			5/10
<i>Palmieri-Smith R, 2010 [75]</i>	x	x	x	x				x	x	x	x	7/10
<i>Petterson SC, 2009 [76]</i>	x	x		x			x		x	x	x	6/10
<i>Glaviano NR, 2014 [77]</i>	x	x	x	x	x		x	x	x	x	x	9/10
<i>Park J, 2012 [78]</i>	x	x		x			x	x		x	x	6/10
<i>Gibbons CE, 2010 [80]</i>	x	x	x	x			x	x	x	x	x	8/10
<i>Urbach D, 2005 [81]</i>	x	x								x	x	3/10

Tabella 3: Punteggi ottenuti nei vari items della scala PEDro dagli studi inclusi.

**Indica che il primo item della scala Pedro non concorre al punteggio totale.*

Effetti delle modalità disinibitorie

Le modalità disinibitorie utilizzate negli studi possono essere suddivise in più strati. In prima istanza la stratificazione è stata fatta in base al distretto target, in particolare caviglia e ginocchio, mentre in secondo luogo per meccanismo di funzionamento: modulazione delle afferenze, elettrostimolazione neuromuscolare (NMES), esercizi di forza e stimolazione cortico-spinale.

Distretto caviglia

L'utilizzo di modalità disinibitorie nel distretto caviglia è stato indagato da 2 studi [64, 65] che hanno ottenuto entrambi un punteggio di 5/10 nella valutazione della qualità metodologica con PEDro-scale (Tabella 4).

Lo studio di Grindstaff et al. [64] ha reclutato 43 partecipanti con instabilità cronica di caviglia (CAI), dividendoli in 3 gruppi: il primo ha ricevuto una manipolazione dell'articolazione tibio-fibulare prossimale in direzione anteriore, il secondo dell'articolazione tibio-fibulare distale in direzione posteriore, mentre il terzo costituiva il gruppo di controllo, dove i soggetti sono rimasti supini sul lettino. Gli autori hanno misurato l'h/M ratio di soleo e peroneo lungo prima dell'intervento, dopo di esso ed a distanza di 10, 20 e 30 minuti. Si è osservato che la manipolazione dell'articolazione tibio-fibulare distale ha portato un incremento significativo dell'h/M ratio del soleo rispetto al baseline in tutti i periodi di rivalutazione, eccetto che a 20 minuti.

Lo studio di Chou et al. [65] ha reclutato 12 soggetti con CAI, dividendoli in 2 gruppi: il primo ha ricevuto il confezionamento di un bendaggio di riposizionamento fibulare secondo Mulligan, mentre il secondo costituiva il gruppo di controllo, ed ha ricevuto l'applicazione del bendaggio senza alcuna tensione. Gli autori hanno misurato l'h/M ratio di soleo e peroneo lungo prima ed immediatamente dopo l'intervento, osservando un incremento significativo di tale outcome solo nel muscolo soleo, nel gruppo d'intervento.

Entrambi gli studi hanno reclutato pazienti con CAI, considerando questa come la presenza in anamnesi di una o più distorsioni e di disabilità misurata con Foot and Ankle Ability Measure Sport (FAAM-Sport), ritenendo implicita la presenza di AMI in considerazione di precedenti studi [3-5, 82].

Autore, anno	Grindstaff TL, 2011 [64]	Chou E, 2013 [65]
PEDro Score	5/10	5/10
Soggetti (n° - condizione)	43 - CAI	12 - CAI
Intervento	1 seduta (3 gruppi): 1-manipolazione tibio-fibulare pross direzione ant; 2-manipolazione tibio-fibulare distale direzione post; 3-control group (supini);	1 seduta (2 gruppi): 1-fibular reposition taping; 2-control group (taping senza tensione);
Misure di Outcome	-h/M ratio soleo e peroneo lungo;	-h/M ratio soleo e peroneo lungo; -v/M ratio soleo;
Follow-up	-baseline; -dopo intervento; -10 min; -20 min; -30 min;	-baseline 1; -baseline 2 (5 min); -dopo l'intervento;
Risultati	La manipolazioni della tibio-fibulare distale ha mostrato un incremento significativo rispetto al baseline in tutti i periodi di rivalutazione, eccetto che a 20 min. Non vi sono altre diff significative.	Aumento significativo dell'h/M ratio solo del soleo. No altre diff significative.

Tabella 4: Dati degli studi che hanno indagato modalità disinibitorie sul distretto caviglia.

Legenda: chronic ankle instability (CAI).

Rapporto h/M (media ± DS) muscolo soleo			
Autore, aa	Gruppo	Pre-test	Post test
Chou E, 2013 [65]	Fibular reposition taping	0.53 ± 0.18	0.59 ± 0.17 ^a
	Gruppo di controllo	0.55 ± 0.21	0.53 ± 0.18

Tabella 5: Risultati numerici disponibili negli studi sul Distretto caviglia.

Legenda: aumento significativo rispetto al baseline (a).

Distretto ginocchio

Modulazione delle afferenze - terapia manuale

Tre studi hanno indagato l'efficacia di tecniche di terapia manuale come modalità disinibitorie del muscolo quadricipite [66-68]. Questi hanno ottenuto un punteggio medio di 5,7/10 nella valutazione della qualità metodologica con PEDro-scale (Tabella 6).

Lo studio di Grindstaff et al. pubblicato nel 2012 [66] ha reclutato 48 pazienti con patello-femorale pain syndrome (PFPS) dividendoli in 3 gruppi: il primo è stato sottoposto ad una manipolazione dell'articolazione sacro-iliaca (SIJ) con tecnica Chicago, il secondo ad una mobilizzazione passiva del rachide lombare in decubito laterale di grado 2 per 1 minuto, mentre il terzo costituiva il gruppo controllo, dove i soggetti sono rimasti proni sui gomiti per 3 minuti. Gli autori hanno misurato il Central Activation Ratio (CAR) e la massima contrazione volontaria isometrica (MVIC) prima dell'intervento, dopo di esso ed a distanza di 20, 40 e 60 minuti. Non è stata osservata nessuna differenza significativa nei gruppi e tra essi.

Lo stesso autore ha pubblicato un altro studio nel 2014 [68], in cui ha reclutato 75 partecipanti con storia di trauma o dolore al ginocchio dividendoli in 5 gruppi: il primo ha ricevuto una manipolazione della SIJ con tecnica Chicago, il secondo la stessa manipolazione ma senza l'erogazione del thrust, il terzo una mobilizzazione patellare di grado 4 per 2 minuti, il quarto una mobilizzazione patellare di grado 2 per 1 minuto, mentre il quinto costituiva il gruppo di controllo, dove i soggetti sono rimasti supini sul letto. Gli autori hanno misurato l'h/M ratio del quadricipite ed altri parametri EMG ("paired reflex depression" e "recurrent inhibition") prima dell'intervento, dopo di esso ed a distanza di 30, 60 e 90 minuti. Nessuna differenza significativa tra gruppi è stata osservata.

L'ultimo studio di questo strato è stato effettuato da Suter et al. [67], i quali hanno incluso 28 soggetti con dolore anteriore di ginocchio (AKP) dividendoli in due gruppi: il primo ha ricevuto una manipolazione della SIJ in decubito laterale, mentre il secondo costituiva il gruppo di controllo e non ha ricevuto nessun trattamento. Gli autori hanno misurato l'inibizione del quadricipite con "twitch interpolated technique", oltre che la MVIC e la "Root mean square" (RMS) prima e dopo

l'intervento, osservando una diminuzione significativa dell'inibizione muscolare sull'arto affetto solo nel gruppo sottoposto alla tecnica in esame.

Autore, anno	Grindstaff TL, 2012 [66]	Grindstaff TL, 2014 [68]	Suter E, 2000 [67]
PEDro Score	6/10	7/10	4/10
Soggetti (n° - condizione)	48 - PFPS	75 – storia di dolore-trauma	28 - AKP
Intervento	1 seduta (3 gruppi): (warm up: 5 min di cammino + 3 min di corsa); 1-manipolazione SIJ; 2-mobilizzazione passiva RL gr 2 per 1 min; 3-control group (prono sui gomiti 3 min);	1 seduta (5 gruppi): 1-manipolazione SIJ; 2-manipol SIJ (no thrust); 3-mobilizzazione patella gr 4 per 2 min; 4-mobilizzazione patella gr 1 per 2 min; 5-control group (supini);	1 seduta (2 gruppi): 1-manipol SIJ; 2-control group;
Misure di Outcome	-CAR; -MVIC;	-h/M ratio; -Pre-synaptic inhibition (paired reflex depression); -post-synaptic inhibition (recurrent inhibition);	-MVIC; -twitch interpolated technique; -RMS;
Follow-up	-baseline; -dopo l'intervento; -20 min; -40 min; -60 min;	-baseline; -dopo l'intervento; -30 min; -60 min; -90 min;	-baseline; -dopo l'intervento;
Risultati	Nessuna differenza significativa. Quando i gruppi vengono uniti, la forza decresce a 20 – 40 – 60 minuti dopo l'intervento (probabile ruolo della fatica).	Nessuna differenza significativa.	Diminuzione significativa della inibizione muscolare (MI) sull'arto affetto nel gruppo sottoposto a manipolazione.

Tabella 6: Dati degli studi che hanno indagato l'efficacia di tecniche di terapia manuale come modalità disinibitorie nel distretto ginocchio.

Legenda: patello femoral pain syndrome (PFPS), anterior knee pain (AKP), sacro-iliac joint (SIJ), central activation ratio (CAR), maximal voluntary isometric contractions (MVIC).

Attivazione volontaria del quadricipite- CAR (media ± DS), %							
Intervento	Autore, aa	Gruppo	Pre-test	Post test, min			
				0	20	40	60
	Grindstaff TL, 2012 [66]	Manipolazione SIJ	90 ± 8	86 ± 7	89 ± 6	89 ± 7	90 ± 6
		Mobilizzazione passiva RL	83 ± 15	79 ± 14	81 ± 14	80 ± 14	81 ± 14
		Gruppo di controllo	84 ± 12	81 ± 10	82 ± 9	82 ± 10	81 ± 11
Rapporto h/M (media ± DS)							
Terapia manuale	Autore, aa	Gruppo	Pre-test	Post test, min			
				0	30	60	90
	Grindstaff TL, 2014 [68]	Manipolazione SIJ	0.15±0.09	0.16±0.10	0.16±0.11	0.17±0.14	0.18±0.12
		Manipolazione SIJ (no thrust)	0.19±0.21	0.17±0.18	0.17±0.16	0.17±0.17	0.19±0.20
		Mobilizzazione patella gr 4	0.23±0.16	0.20±0.19	0.20±0.21	0.23±0.23	0.19±0.17
		Mobilizzazione patella gr 1	0.20±0.20	0.23±0.29	0.20±0.20	0.17±0.12	0.17±0.14
		Gruppo di controllo	0.14±0.09	0.15±0.13	0.14±0.12	0.15±0.15	0.14±0.12

Tabella 7: Risultati numerici disponibili negli studi che hanno indagato l'efficacia di tecniche di terapia manuale come modalità disinibitorie nel distretto ginocchio.

Legenda: sacro-iliac joint (SIJ), central activation ratio (CAR).

Modulazione delle afferenze – crioterapia e TENS

Sei studi hanno indagato l'efficacia della crioterapia e della TENS come modalità disinibitorie [60, 69-73] ed hanno ottenuto un punteggio medio di 5,5/10 nella valutazione della qualità metodologica con PEDro-scale (Tabella 8).

Lo studio di Hart et al. [69] ha reclutato 30 pazienti in esiti di intervento di ricostruzione di LCA da almeno 6 mesi, dividendoli in 3 gruppi: il primo è stato sottoposto a crioterapia per 20 minuti, il secondo ad esercizi di forza per un'ora, mentre il terzo a crioterapia seguita da esercizi di forza. I partecipanti hanno effettuato 4 sedute in 2 settimane con esercizi quotidiani al domicilio. Gli autori hanno misurato CAR, MVIC e h/M ratio del quadricipite prima del trattamento e alla fine di esso (2 settimane), osservando un miglioramento significativo della MVIC nel gruppo di trattamento misto rispetto agli altri gruppi, ma non del CAR e del h/M ratio.

Lo studio di Rice et al. [70] ha incluso 16 soggetti a cui è stato gonfiato il ginocchio artificialmente con iniezione di soluzione salina, dividendoli in 2 gruppi: il primo ha ricevuto 20 minuti di

crioterapia, mentre il secondo costituiva il gruppo di controllo e non ha ricevuto nessun intervento. Gli autori hanno misurato la MVIC, la velocità di conduzione delle fibre muscolari (MFCV) e la RMS prima dell'iniezione di soluzione salina, dopo di essa e dopo il trattamento, osservando un aumento di MVIC e MFCV maggiore in modo significativo nei soggetti sottoposti a crioterapia rispetto al gruppo di controllo.

Lo studio di Pietrosimone et al. pubblicato nel 2011 [60], ha reclutato 36 partecipanti con gonartrosi, dividendoli in 3 gruppi: il primo ha ricevuto un trattamento misto di TENS unita ad esercizio terapeutico, il secondo è stato sottoposto a sham-TENS unita allo stesso esercizio terapeutico, mentre il terzo al solo esercizio terapeutico. I partecipanti hanno effettuato 3 sedute a settimana per 4 settimane totali. Gli autori hanno misurato il CAR e la MVIC del quadricipite prima del trattamento, a metà (2 settimane) ed alla fine di esso (4 settimane). È stato osservato un aumento del CAR significativamente maggiore nel gruppo "TENS + esercizio" rispetto a quello sottoposto al solo esercizio a 2 settimane, e a "sham-TENS + esercizio" a 4 settimane. Inoltre si osserva che il CAR aumenta in modo significativo a 2 e a 4 settimane rispetto al baseline nel gruppo "TENS + esercizio" e a 2 settimane nel gruppo "sham-TENS + esercizio", mentre non aumenta nel gruppo sottoposto al solo esercizio. In particolare il gruppo sottoposto a "TENS + esercizio" passa da un CAR medio di 78 ± 12 pre-trattamento, ad uno di 94 ± 5 già dopo due settimane, che si mantiene fino alle 4 settimane. Questo miglioramento è molto superiore a quello ottenuto dal gruppo che ha effettuato il solo esercizio, che passa da un CAR medio di 80 ± 9 pre-trattamento, ad uno di 82 ± 13 a due settimane.

Tre studi hanno confrontato la TENS con la crioterapia come modalità disinibitorie [71-73] ed hanno ottenuto un punteggio medio di 5/10 nella valutazione della qualità metodologica con PEDro-scale.

Lo studio di Hopkins et al. [71] ha reclutato 30 soggetti sani a cui è stato gonfiato il ginocchio artificialmente con iniezione di soluzione salina, dividendoli in 3 gruppi: il primo è stato sottoposto a crioterapia per 30 minuti, il secondo a TENS per 30 minuti, mentre il terzo costituiva il gruppo di controllo, dove i soggetti sono rimasti supini sul lettino. Gli autori hanno misurato il riflesso H prima dell'iniezione di soluzione salina, dopo di essa ed a distanza di 15, 30, 45 e 60 minuti dall'inizio del trattamento, osservando un aumento di tale riflesso statisticamente maggiore nei gruppi d'intervento rispetto a quello di controllo a 15 e a 30 minuti. Il gruppo crioterapia, inoltre, ha raggiunto un'ampiezza di H maggiore del gruppo TENS a 45 e a 60 minuti.

Lo studio di Pietrosimone et al. pubblicato nel 2009 [73] ha incluso 33 partecipanti con gonartrosi dividendoli in 3 gruppi: il primo ha ricevuto TENS per 45 minuti, il secondo crioterapia per 20 minuti, mentre il terzo costituiva il gruppo di controllo, in cui i soggetti sono rimasti seduti senza ricevere alcun trattamento. Gli autori hanno misurato il CAR ed il MVIC del quadricipite prima dell'intervento, a 20, 30 e 45 minuti dall'inizio di esso, osservando un aumento significativamente maggiore del CAR nel gruppo sottoposto a TENS rispetto al controllo a 20, 30 e 45 minuti. Anche il gruppo sottoposto a crioterapia ha ottenuto un aumento del CAR significativamente maggiore rispetto a quello di controllo a 20 minuti. In particolare i soggetti che hanno ricevuto TENS hanno visto crescere progressivamente il CAR medio da un valore di 79 ± 13 pre-trattamento, ad uno di 91 ± 10 a fine trattamento. Anche il gruppo che ha ricevuto crioterapia ha visto crescere il CAR da un valore di 87 ± 10 pre-trattamento, ad uno di 91 ± 8 a fine trattamento (20'), che si mantiene e sembra migliorare ulteriormente fino a 45' con un valore finale di 93 ± 5 . Il gruppo di controllo, invece, ha un CAR pressochè stabile nel tempo. Non sono emerse differenze significative tra i due gruppi di intervento.

L'ultimo studio di questo strato è quello di Hart et al. [72], il quale ha reclutato 30 pazienti con LCA lesionato dividendoli in 2 gruppi: il primo è stato sottoposto a crioterapia seguita da esercizi di forza, il secondo a TENS unita ad esercizi di forza, mentre il terzo costituiva il gruppo di controllo ed ha effettuato solamente gli esercizi di forza. I partecipanti hanno effettuato 4 sedute in 3 settimane con esercizi quotidiani a casa. Gli autori hanno misurato il CAR e la MVIC prima dell'intervento, dopo la prima seduta ed a 2 settimane (alla fine di esse). Non sono state osservate differenze significative tra i gruppi nei follow-up considerati. Si osservano miglioramenti rispetto al baseline solo se si considerano tutti i soggetti dello studio insieme, quindi accomunati dall'unica costante di aver effettuato gli esercizi di forza. Osservando i valori numerici dei risultati ottenuti (Tabella 9), sembra che l'aggiunta di TENS o crioterapia porti un miglioramento del CAR maggiore del solo esercizio, infatti questo passa da un valore di 62.0 ± 18.6 pre-trattamento ad uno di 74.7 ± 19.0 già dopo una sola seduta nel gruppo che ha ricevuto crioterapia unita ad esercizio, e da un valore di 64.9 ± 12.9 pre-trattamento ad uno di 72.6 ± 13.6 in quello che ha ricevuto TENS unita ad esercizio. Mentre il gruppo sottoposto al solo esercizio vede migliorare il CAR da un valore di 72.1 ± 12.8 pre-trattamento, ad uno di 77.1 ± 19.0 dopo una sola seduta. Nonostante queste differenze importanti nelle medie dei gruppi che hanno ricevuto l'aggiunta di modalità disinibitorie rispetto al gruppo di controllo, non si raggiunge la significatività statistica, presumibilmente per il fatto che i

valori dei singoli soggetti si discostano molto dalla media del gruppo e di conseguenza gli intervalli di confidenza risultano troppo ampi.

Autore, anno	Hart JM, 2014 [69]	Rice D, 2009 [70]	Pietrosimone BG, 2011 [60]	Hopkins J, 2001 [71]	Hart JM, 2012 [72]	Pietrosimone BG, 2009 [73]
PEDro Score	6/10	5/10	7/10	4/10	5/10	6/10
Soggetti (n° - condizione)	30 – ricostruzione LCA < 6 mesi	16 - sani	36 - gonartrosi	30 - sani	30 – LCA lesionato	33 – Gonartrosi
Intervento	4 sedute in 2 sett, con es a casa (3 gruppi): 1-ice 20 min; 2-es di forza 1 h; 3-ice seguito da es di forza;	1 seduta (2 gruppi): 1-ice 20 min; 2-control group;	3 sedute/sett x 4 sett (3 gruppi): 1-TENS + es terapeutico; 2-sham-TENS + es terapeutico; 3-solo es terapeutico;	1 seduta (3 gruppi): 1-ice 30 min; 2-TENS 30 min; 3-control group (supini);	4 sedute in 2 sett, con es a casa (3 gr): 1-ice + es di forza quad successivi; 2-TENS unita a es di forza quad; 3-es di forza quad;	1 seduta (3 gruppi): 1-TENS 45 min; 2-ICE 20 min; 3-control group (seduti);
Misure di Outcome	-CAR; -MVIC; -h/M ratio;	-MVIC; -MFCV; -RMS;	-CAR; -MVIC;	-H-reflex;	-CAR; -MVIC;	-CAR; -MVIC;
Follow-up	-baseline; -2settimane (fine dei trattamenti).	-baseline; -preinfusion; -postinfusion; -dopo l'intervento;	-baseline; -2 sett; -4 sett;	-pre-injection, post-injection; -15 min (durante); -30 min; -45 min; -60 min;	-baseline; -dopo la 1° seduta; -2 settimane (fine dei trattamenti);	-baseline; -20 min (durante); -30 min (durante); -45 min;
Risultati	Miglioramento significativo di MVIC, ma non di CAR e h/M ratio, del gruppo ice + esercizi rispetto agli altri gruppi. No altre diff significative.	Aumento di MVIC e MFCV maggiore nel gruppo ICE rispetto al controllo, in modo stat significativo.	CAR > in "TENS + esercizio" rispetto a "solo esercizio" a 2 sett, e a "sham-TENS + esercizio" a 4 sett. CAR ↑ a 2 e 4 sett rispetto al baseline (ciò avviene anche in "sham-TENS" a 2 sett ma non a 4 sett).	I gr ICE e TENS hanno H statisticamente >> del gr di controllo a 15-30 min. A 45 min ICE ha H >> di TENS, che a sua volta ce l'ha >> del gr di controllo. A 60 min ICE ha H >> TENS e di quello di controllo.	Nessuna diff significativa tra gruppi dopo la 1° seduta e dopo le 2 sett di tratt. Miglioramenti rispetto al baseline solo se si considerano tutti i sogg insieme.	↑ significativo del CAR in TENS, a 20-30 e 45 min, rispetto al controllo. ↑ significativo del CAR in ICE a 20 min, rispetto al controllo. No diff significative tra i 2 gruppi TENS e ICE.

Tabella 8: Dati degli studi che hanno indagato l'efficacia di crioterapia e TENS come modalità disinibitorie nel distretto ginocchio.
 Legenda: legamento crociato anteriore (LCA), central activation ratio (CAR), maximal voluntary isometric contractions (MVIC), muscle fiber conduction velocity (MFCV), root mean square (RMS).

Attivazione volontaria del quadricipite- CAR (media ± DS), %										
Modalità	Autore, aa	Gruppo	Pre-test	Post test, min						
				20	30	45				
TENS e ICE	Pietrosimone BG, 2009 [73]	TENS 45'	79 ± 13	84 ± 13 ^a	86 ± 9 ^a	91 ± 10 ^a				
		Crioterapia 20'	87 ± 10	91 ± 8 ^a	91 ± 7	93 ± 5				
		Gr di controllo	81 ± 13	78 ± 13	79 ± 14	81 ± 14				
				Post test, day						
				Pre-test	1	14				
	Hart JM, 2012 [72]	ICE + ET	62.0 ± 18.6	74.7 ± 19.0	77.7 ± 14.0					
		TENS + ET	64.9 ± 12.9	72.6 ± 13.6	78.5 ± 12.1					
		ET	72.1 ± 12.8	77.1 ± 19.0	83.2 ± 13.8					
		Tutti i soggetti	66.3 ± 15.1	74.8 ± 16.9 ^b	79.8 ± 13.1 ^b					
				Post test, settimane						
				Pre-test	2	4				
	Pietrosimone BG, 2011 [60]	TENS + ET	78 ± 12	94 ± 5 ^{a,b}	94 ± 7 ^{b,c}					
Sham-TENS + ET		77 ± 8	85 ± 10 ^b	81 ± 16						
ET		80 ± 9	82 ± 13	84 ± 13						
			Post test, min							
			Pre-test	0						
Hart JM, 2014 [69]	ICE	78.1 ± 4.4	80.4 ± 10.5							
	ET	73.3 ± 12.6	83.4 ± 8.4							
	ICE + ET	76.0 ± 10.6	88.2 ± 5.5							
Rapporto h/M (media ± DS)										
			Post test, min							
			Autore	Gruppo	Pre-test	0	15	30	45	60
			Hopkins J, 2001 [71]	TENS	6.2±1.8	6.0±1.8	6.4±1.8 ^a	6.1±1.8 ^a	5.8±2.0 ^a	5.7±2.1
				ICE	6.4±1.2	6.7±1.8	6.9±1.2 ^a	7.7±1.5 ^a	7.9±1.3 ^{a,d}	7.8±1.4 ^{a,d}
				Gr di controllo	5.6±1.4	5.9±1.4	4.6±1.3	4.3±1.3	3.9±1.3	4.2±1.0

Tabella 9: Risultati numerici disponibili negli studi che hanno indagato l'efficacia di crioterapia e TENS come modalità disinibitorie nel distretto ginocchio.

Legenda: central activation ratio (CAR), esercizio terapeutico (ET), aumento significativo rispetto al gruppo di controllo (a), aumento significativo rispetto al baseline (b), aumento significativo rispetto al gruppo con trattamento sham (c), aumento significativo rispetto al gruppo "TENS" (d).

Modulazione delle afferenze – termoterapia esogena

Un solo studio ha indagato l'efficacia del calore superficiale come modalità disinibitoria ed ha ottenuto un punteggio di 6/10 nella valutazione della qualità metodologica con PEDro-scale (Tabella 10). Si tratta dello studio di Warner et al. [74] che ha incluso 12 soggetti con storia di trauma o dolore al ginocchio, dividendoli in 3 gruppi: il primo ha ricevuto l'applicazione di una borsa calda per 15 minuti, il secondo l'applicazione di una borsa a temperatura ambiente, mentre

il terzo costituiva il gruppo di controllo e non ha ricevuto nessun intervento. Gli autori hanno misurato il CAR e la MVIC prima del trattamento, dopo di esso e a distanza di 30 e 45 minuti, non osservando nessun effetto significativo.

Autore, anno	Warner B, 2013 [74]
PEDro Score	6/10
Soggetti (n° - condizione)	12 – storia di dolore-trauma
Intervento	1 seduta (3 gruppi, crossover): 1- borsa calda 15 min; 2-sham (borsa non-calda); 3-control group;
Misure di Outcome	-CAR; -MVIC;
Follow-up	-baseline; -dopo il trattamento; -30 min; -45 min;
Risultati	Nessuna differenza significativa.

Tabella 10: Dati dello studio che ha indagato l'efficacia della termoterapia esogena come modalità disinibitoria nel distretto ginocchio.

Legenda: central activation ratio (CAR), maximal voluntary isometric contractions (MVIC).

Attivazione volontaria del quadricipite- CAR (media ± DS), %						
Modalità	Autore, aa	Gruppo	Pre-test	Post test, min		
				0	30	45
Termoterapia esogena	Warner B, 2013 [74]	Borsa calda	67 ± 23	65 ± 22	66 ± 21	65 ± 21
		Sham	63 ± 18	62 ± 19	63 ± 21	63 ± 19
		Gruppo di controllo	66 ± 18	63 ± 19	61 ± 19	61 ± 18

Tabella 11: Risultati numerici disponibili nello studio che ha indagato l'efficacia della termoterapia esogena come modalità disinibitoria nel distretto ginocchio.

Legenda: central activation ratio (CAR).

Modulazione delle afferenze – vibrazioni

Un solo studio ha indagato l'efficacia della vibrazione come modalità disinibitoria ed ha ottenuto un punteggio di 5/10 nella valutazione della qualità metodologica con PEDro-scale (Tabella 12). Si tratta dello studio di Blackburn et al. [79] che ha reclutato 45 partecipanti sani a cui è stato gonfiato il ginocchio artificialmente con iniezione di soluzione salina, dividendoli in 3 gruppi: il primo ha ricevuto 6 ripetizioni da 1 minuto di vibrazione globale al corpo (whole body vibration - WBV), il secondo 6 ripetizioni da 1 minuto di vibrazione muscolare locale (local muscle vibration - LMV), mentre il terzo costituiva il gruppo di controllo e non ha ricevuto nessun trattamento. Gli autori hanno misurato il CAR ed il picco di forza volontaria (VPT) prima dell'iniezione di soluzione salina, dopo di essa, dopo il trattamento ed a distanza di 5 minuti. Si è osservato un aumento significativo del CAR dopo il trattamento solo nei gruppi sottoposti ai due tipi di vibrazioni. Mentre a distanza di 5 minuti l'aumento del CAR è risultato significativo anche nel gruppo di controllo. In particolare si passa da un valore di CAR medio di 85.9 pre-trattamento ad uno di 95.7 post-trattamento nel gruppo sottoposto a WBV, da 88.5 a 95.0 in quello sottoposto a LMV, e da 89.2 a 90.3 nel gruppo di controllo.

Autore, anno	Blackburn JT, 2014 [79]
PEDro Score	5/10
Soggetti (n° - condizione)	45 - sani
Intervento	1 seduta, 6x1 min(3 gruppi): -whole body vibration WBV; -local muscle vibration LMV; -control group;
Misure di Outcome	-CAR; -VPT;
Follow-up	-baseline; -after knee saline injection; -dopo l'intervento; - 5 min;
Risultati	Aumento significativo di CAR dopo l'int nei gruppi WBV e LMV. Aumento significativo dopo 5 min in tutti i gruppi.

Tabella 12: Dati dello studio che ha indagato l'efficacia delle vibrazioni come modalità disinibitoria nel distretto ginocchio.

Legenda: central activation ratio (CAR), voluntary peak torque (VPT).

Attivazione volontaria del quadricipite- CAR (media \pm DS), %					
Modalità	Autore, aa	Gruppo	Pre-test	Post test, min	
				0	5
vibrazioni	Blackburn	WBV	85.9 \pm ND	95.7 \pm ND ^a	95.0 \pm ND ^a
	JT, 2014	LMV	88.5 \pm ND	95.0 \pm ND ^a	95.4 \pm ND ^a
	[79]	Gruppo di controllo	89.2 \pm ND	90.3 \pm ND	94.9 \pm ND ^a

Tabella 13: Risultati numerici disponibili nello studio che ha indagato l'efficacia delle vibrazioni come modalità disinibitoria nel distretto ginocchio.

Legenda: central activation ratio (CAR), dato non disponibile (ND), aumento significativo rispetto al baseline (a).

Elettrostimolazione neuromuscolare (NMES)

Tre studi hanno indagato l'efficacia dell'elettrostimolazione neuromuscolare (NMES) come modalità disinibitoria [75-77] ed hanno ottenuto un punteggio medio di 7,3/10 nella valutazione della qualità metodologica con PEDro-scale (Tabella 14).

Lo studio di Palmieri-Smith et al. [75] ha incluso 30 soggetti con segni radiologici di gonartrosi dividendoli in 2 gruppi: il primo è stato sottoposto a 3 sedute settimanali per 4 settimane di NMES (erogazione di 10 stimoli utili alla contrazioni), mentre il secondo costituiva il gruppo di controllo e non ha ricevuto nessun intervento. Gli autori hanno misurato il CAR e la MVIC prima del trattamento e a distanza di 5 e 16 settimane dall'inizio di questo, non osservando nessun aumento significativo dell'attivazione muscolare.

Lo studio di Petterson et al. [76] ha reclutato 200 pazienti sottoposti ad intervento di artroprotesi di ginocchio (AKA) da circa 3-4 settimane, dividendoli in 2 gruppi: il primo è stato sottoposto ad esercizi di forza uniti a NMES (erogazione di 10 stimoli utili alla contrazione), il secondo ai soli esercizi di forza, mentre una coorte esterna ha costituito il terzo gruppo, di controllo. I partecipanti hanno ricevuto 2-3 trattamenti a settimana per 6 settimane. Gli autori hanno misurato il CAR e la MVIC prima del trattamento ed a distanza di 3 e 12 mesi dall'inizio di esso, non osservando nessuna differenza significativa tra i due gruppi d'intervento a 3 e 12 mesi. Mentre invece la coorte di controllo mostra una MVIC significativamente minore rispetto al campione in studio a 12 mesi.

Lo studio di Glaviano et al. [77] ha incluso 18 partecipanti con storia di trauma o dolore al ginocchio dividendoli in 2 gruppi: il primo è stato sottoposto ad una seduta di 15 minuti di “Patterned electrical neuromuscular stimulation” (PENS), che si ripropone di stimolare i muscoli della coscia secondo uno schema fisiologico (stimolazione di quadricipite ed ischiocrurali secondo schemi che mimano i gesti volontari), mentre il secondo costituiva il gruppo di controllo e non ha ricevuto nessun intervento. Gli autori hanno misurato il CAR e la MVIC prima dell’intervento e dopo di esso, non osservando differenze statisticamente significative.

Autore, anno	Palmieri-Smith R, 2010 [75]	Petterson SC, 2009 [76]	Glaviano NR, 2014 [77]
PEDro Score	7/10	6/10	9/10
Soggetti (n° - condizione)	30 – artrosi radiologica	200 – post TKA	18 – storia di dolore-trauma
Intervento	4 sedute in 2 sett, con es a casa (2 gruppi): 1-NMES (10 contrazioni); 2-control group (no interventi);	2-3/sett x 6 sett (3 gruppi): 1-es di forza (2-3 x 10 rip) + NMES (10 contrazioni); 2-es di forza; 3-control group (coorte esterna);	1 seduta da 15 minuti (2 gruppi): 1-PENS al quadricipite; 2-control group (no stimolo);
Misure di Outcome	-CAR; -MVIC;	-CAR; -MVIC;	-CAR; -MVIC;
Follow-up	-baseline; -5 settimane; -16 settimane;	-baseline; -3 mesi; -12 mesi;	-baseline; -dopo l’intervento;
Risultati	Nessuna differenza significativa.	Forza e attivazione sono simili nei 2 gruppi a 3 e 12 mesi. Invece il gruppo di controllo (coorte esterna) risulta più debole se comparata con entrambi i gruppi.	Nessuna differenza significativa.

Tabella 14: Dati degli studi che hanno indagato l’efficacia della NMES come modalità disinibitoria nel distretto ginocchio.

Legenda: total knee arthroplasty (TKA), central activation ratio (CAR), maximal voluntary isometric contractions (MVIC).

Attivazione volontaria del quadricipite- CAR (media \pm DS), %						
Modalità	Autore, aa	Gruppo	Pre-test	Post test, settimane		
				5	16	
NMES	Palmieri-Smith R, 2010 [75]	NMES	90 \pm 8	88 \pm ND	86 \pm ND	
		Gruppo di controllo	83 \pm 15	84 \pm ND	85 \pm ND	
	Petterson SC, 2009 [76]	NMES + ET	Pre-test	78 \pm ND	82 \pm ND	89 \pm ND
			ET	75 \pm ND	78 \pm ND	82 \pm ND

Tabella 15: Risultati numerici disponibili negli studi che hanno indagato l'efficacia della NMES come modalità disinibitoria nel distretto ginocchio.

Legenda: central activation ratio (CAR), dato non disponibile (ND).

Esercizio terapeutico

Un solo studio ha indagato l'efficacia dell'esercizio terapeutico come modalità disinibitoria del quadricipite ed ha ottenuto un punteggio di 6/10 nella valutazione della qualità metodologica con PEDro-scale (Tabella 10). Si tratta dello studio di Park et al. [78] che ha reclutato 30 soggetti con AKP dividendoli in 3 gruppi: il primo ha effettuato 3 serie da 5 ripetizioni di esercizi weight-bearing (WB), il secondo lo stesso volume di esercizi non weight-bearing (NWB), mentre il terzo costituiva il gruppo di controllo dove i soggetti sono rimasti seduti per 9 minuti. Gli autori hanno misurato il CAR e la MVIC prima del trattamento, dopo di esso ed a distanza di 15 e 30 minuti, non osservando nessuna differenza significativa.

Autore, anno	Park J, 2012 [78]
PEDro Score	6/10
Soggetti (n° - condizione)	30 - AKP
Intervento	1 seduta (3 gruppi): 1-esercizi WB (3x5 rip); 2-esercizi NWB (3x5 rip); 3-control group (seduti 9 min);
Misure di Outcome	-CAR; -MVIC;
Follow-up	-baseline; -dopo l'intervento; -15 min; -30 min;
Risultati	Nessuna differenza significativa.

Tabella 16: Dati dello studio che ha indagato l'efficacia dell'esercizio terapeutico come modalità disinibitoria nel distretto ginocchio.

Legenda: Anterior knee pain (AKP), weight-bearing (WB), not-weight bearing (NWB), central activation ratio (CAR), maximal voluntary isometric contractions (MVIC).

Attivazione volontaria del quadricipite- CAR (media ± DS), %						
Modalità	Autore, aa	Gruppo	Pre-test	Post test, min		
				0	15	30
ET	Park J, 2012 [78]	Esercizi WB	73 ± 9	73 ± 12	72 ± 12	74 ± 12
		Esercizi NWB	71 ± 14	72 ± 15	71 ± 14	75 ± 15
		Gruppo di controllo	70 ± 17	70 ± 12	71 ± 12	72 ± 13

Tabella 17: Risultati numerici disponibili nello studio che ha indagato l'efficacia dell'esercizio terapeutico come modalità disinibitoria nel distretto ginocchio.

Legenda: central activation ratio (CAR).

Stimolazione magnetica transcranica (TMS)

Due studi hanno indagato l'efficacia della TMS come modalità disinibitoria [80, 81] ed hanno ottenuto un punteggio medio di 5,5/10 nella valutazione della qualità metodologica con PEDro-scale (Tabella 18).

Lo studio di Gibbons et al. [80] ha incluso 20 partecipanti sottoposti ad intervento di meniscectomia in un periodo compreso da 10 giorni a 3 anni, dividendoli in 2 gruppi: il primo ha effettuato 3 contrazioni isometriche massimali volontarie accompagnate da stimolo TMS, mentre il secondo costituiva il gruppo di controllo ed ha effettuato solo le contrazioni. Gli autori hanno misurato il CAR e la MVIC prima del trattamento, dopo di esso ed a distanza di 10, 30 e 60 minuti. Non si sono osservate differenze significative tra gruppi. Mentre nell'analisi within-group si è notato un aumento significativo del CAR a 10 e a 60 minuti nel gruppo d'intervento, che passa da un valore di 70.1 ± 11.6 pre-trattamento ad uno di 76.0 ± 10.3 a 10 minuti da esso, che si mantiene fino ai 60 minuti con un valore finale di 75.8 ± 11.3 .

Lo studio di Urbach et al. [81] ha reclutato 10 pazienti sottoposti a TKA da 6 mesi, dividendoli in 2 gruppi: il primo ha ricevuto stimoli TMS mentre effettuava contrazioni muscolari volontarie, mentre il secondo ha ricevuto gli stessi stimoli TMS a riposo. Gli autori hanno valutato l'attivazione con "twitch interpolated technique" e la MVIC, prima del trattamento, dopo di esso ed a distanza di 15, 30, 45 e 60 minuti da esso. È stato osservato un aumento significativo di MVIC solo nel gruppo sottoposto a TMS unita a contrazioni volontarie fino all'ultimo follow-up di 60 minuti.

Autore, anno	Gibbons CE, 2010 [80]	Urbach D, 2005 [81]
PEdro Score	8/10	3/10
Soggetti (n° - condizione)	20 - meniscectomia	10 – TKA da 6 mesi
Intervento	1 seduta (2 gruppi): 1-3 MVICs con 1 stimolo TMS; 2-control: no TMS;	1 seduta (2 gruppi, crossover): 1-TMS durante contrazione muscolare; 2-TMS durante riposo;
Misure di Outcome	-CAR; -MVIC;	-twitch interpolated technique; -MVIC;
Follow-up	-baseline; -dopo l'intervento; -10 min; -30 min; -60 min;	-baseline; -dopo l'intervento; -15 min; -30 min; -45 min; -60 min;
Risultati	No diff significative tra gruppi. Aumento significativo di CAR a 10 e 60 min rispetto al baseline nel gruppo di intervento.	Miglioramento significativo di MVIC dopo "TMS + contrazione" che si mantiene fino ad un'ora. No altre diff significative.

Tabella 18: Dati degli studi che hanno indagato l'efficacia della TMS come modalità disinibitoria nel distretto ginocchio.

Legenda: total knee arthroplasty (TKA), central activation ratio (CAR), maximal voluntary isometric contractions (MVIC).

Attivazione volontaria del quadricipite- CAR (media ± DS), %							
Modalità	Autore, aa	Gruppo	Pre-test	Post test, min			
				0	10	30	60
TMS	Gibbons CE, 2010 [80]	TMS	70.1 ± 11.6	74.0 ± 12.4	76.0 ± 10.3 ^a	75.1 ± 10.7	75.8 ± 11.3 ^a
		Gruppo di controllo	74.5 ± 10.5	75.2 ± 7.8	75.3 ± 9.4	78.0 ± 9.3	75.0 ± 11.0

Tabella19: Risultati numerici disponibili negli studi che hanno indagato l'efficacia della TMS come modalità disinibitoria nel distretto ginocchio.

Legenda: central activation ratio (CAR), aumento significativo rispetto al baseline (a).

Attivazione volontaria del quadricipite – CAR (media ± DS), %

Modalità	Autore, aa	Gruppo	Pre-test	Post test, min			
				0	20	40	60
Terapia manuale	Grindstaff TL, 2012 [66]	Manipolazione SIJ	90 ± 8	86 ± 7	89 ± 6	89 ± 7	90 ± 6
		Mobilizzazione RL	83 ± 15	79 ± 14	81 ± 14	80 ± 14	81 ± 14
		Gr di controllo	84 ± 12	81 ± 10	82 ± 9	82 ± 10	81 ± 11
TENS e ICE	Pietrosimone BG, 2009 [73]				Post test, min		
					20	30	45
		TENS 45'	79 ± 13	84 ± 13 ^b	86 ± 9 ^b	91 ± 10 ^b	
		Crioterapia 20'	87 ± 10	91 ± 8 ^b	91 ± 7	93 ± 5	
		Gr di controllo	81 ± 13	78 ± 13	79 ± 14	81 ± 14	
TENS	Hart JM, 2012 [72]				Post test, day		
					1	14	
		ICE + ET	62.0 ± 18.6	74.7 ± 19.0	77.7 ± 14.0		
		TENS + ET	64.9 ± 12.9	72.6 ± 13.6	78.5 ± 12.1		
		ET	72.1 ± 12.8	77.1 ± 19.0	83.2 ± 13.8		
		Tutti i soggetti	66.3 ± 15.1	74.8 ± 16.9 ^a	79.8 ± 13.1 ^a		
TENS	Pietrosimone BG, 2011 [60]				Post test, settimane		
					2	4	
		TENS + ET	78 ± 12	94 ± 5 ^{a,b}	94 ± 7 ^{a,c}		
		Sham-TENS + ET	77 ± 8	85 ± 10 ^a	81 ± 16		
		ET	80 ± 9	82 ± 13	84 ± 13		
ICE	Hart JM, 2014 [69]				Post test, min		
					0		
		ICE	78.1 ± 4.4	80.4 ± 10.5			
		ET	73.3 ± 12.6	83.4 ± 8.4			
		ICE + ET	76.0 ± 10.6	88.2 ± 5.5			
Termoterapia esogena	Warner B, 2013 [74]				Post test, min		
					0	30	45
		Borsa calda	67 ± 23	65 ± 22	66 ± 21	65 ± 21	
		Sham	63 ± 18	62 ± 19	63 ± 21	63 ± 19	
		Gr di controllo	66 ± 18	63 ± 19	61 ± 19	61 ± 18	

Attivazione volontaria del quadricipite – CAR (media ± DS), %							
	Autore, aa	Gruppo	Pre-test	Post test, min			
				0	5		
Vibrazioni	Blackburn JT, 2014 [79]	WBV	85.9 ± ND	95.7 ± ND ^a	95.0 ± ND ^a		
		LMV	88.5 ± ND	95.0 ± ND ^a	95.4 ± ND ^a		
		Gr di controllo	89.2 ± ND	90.3 ± ND	94.9 ± ND ^a		
NMES	Palmieri-Smith R, 2010 [75]	NMES	90 ± 8	88 ± ND	86 ± ND		
		Gr di controllo	83 ± 15	84 ± ND	85 ± ND		
	Petterson SC, 2009 [76]	NMES + ET	78 ± ND	82 ± ND	89 ± ND		
		ET	75 ± ND	78 ± ND	82 ± ND		
ET	Park J, 2012 [78]	Esercizi WB	73 ± 9	73 ± 12	72 ± 12	74 ± 12	
		Esercizi NWB	71 ± 14	72 ± 15	71 ± 14	75 ± 15	
		Gr di controllo	70 ± 17	70 ± 12	71 ± 12	72 ± 13	
TMS	Gibbons CE, 2010 [80]	TMS	70.1 ± 11.6	74.0 ± 12.4	76.0 ± 10.3 ^a	75.1 ± 10.7	75.8 ± 11.3 ^a
		Gr di controllo	74.5 ± 10.5	75.2 ± 7.8	75.3 ± 9.4	78.0 ± 9.3	75.0 ± 11.0

Tabella 20: Attivazione volontaria del quadricipite, misurata con il CAR, negli studi che hanno utilizzato tale misura e hanno riportato i dati negli articoli.

Legenda: dato non disponibile (ND), aumento significativo rispetto al baseline (a), aumento significativo rispetto al gruppo di controllo (b), aumento significativo rispetto al gruppo contrattamento sham (c).

DISCUSSIONE

Attualmente solo 19 studi randomizzati controllati hanno indagato l'efficacia delle modalità disinibitorie nel migliorare l'attivazione muscolare, nei quadri di disfunzione articolare. La qualità metodologica è risultata di livello moderato, in quanto i punteggi alla scala PEDro ottenuti dagli studi hanno un range da 3 a 9, con una media di 5,8. Questo punteggio PEDro medio potrebbe riflettere la difficoltà di realizzare il cieco dei partecipanti e dei terapisti che effettuano l'intervento, oltre che la mancanza diffusa di analisi intention-to-treat.

Gli studi trovati hanno avuto come distretto target soprattutto il ginocchio, con l'inibizione del quadricipite, ed in minor parte la caviglia, con l'inibizione del soleo e del peroneo lungo. Per quanto riguarda quest'ultima, occorre sottolineare che gli autori degli studi inclusi hanno considerato implicita la presenza di AMI nei soggetti con CAI, in virtù di studi precedenti [3-5, 82], non stabilendo una soglia di inibizione muscolare per l'inclusione allo studio. L'AMI, quindi, potrebbe non essere presente nella totalità dei soggetti inclusi e da ciò potrebbe scaturire un ragionamento speculativo ottimistico: nel caso i campioni fossero stati formati da soggetti con AMI accertata, presumibilmente i miglioramenti dell'attivazione muscolare sarebbero stati ancora più rilevanti. In ogni modo sembra essere possibile migliorare l'attivazione del soleo con la manipolazione in direzione posteriore dell'articolazione tibio-fibulare distale e con il bendaggio di riposizionamento fibulare secondo Mulligan, nei soggetti con instabilità cronica di caviglia. Entrambi questi interventi si ripropongono di agire sull'inibizione muscolare attraverso una modulazione delle afferenze. Considerando il basso costo e la veloce applicazione di tali interventi, se ne consiglia l'utilizzo in clinica per migliorare l'attivazione muscolare nei soggetti con CAI ed associata AMI del soleo.

Nel ginocchio, invece, gli studi reperiti utilizzano diverse tecniche con diversi principi per giungere al medesimo obiettivo. Sebbene la maggior parte si ripropongano di modulare le afferenze (tecniche di terapia manuale, crioterapia, TENS, vibrazione muscolare, vibrazione globale, termoterapia esogena), alcune sono indirizzate alla stimolazione neuromuscolare (NMES), altre al lavoro attivo (esercizi di forza) ed una, infine, alla stimolazione corticospinale (TMS).

La tecnica di terapia manuale più indagata è la manipolazione dell'articolazione sacroiliaca (SIJ), oltre che la mobilizzazione passiva del rachide lombare e la mobilizzazione patellare. Solo lo studio

di Suter et al. [67] sostiene l'efficacia della manipolazione della SIJ sull'attivazione muscolare del quadricipite, contrastato dagli altri 2 che non hanno trovato risultati significativi con la stessa tecnica. Bisogna inoltre considerare non solo che questo è lo studio più vecchio dei 3 di questo strato e con meno soggetti inclusi, ma soprattutto che è quello con il punteggio PEDro minore (4/10 vs 6/10 e 7/10), per cui il risultato ottenuto deve essere considerato con molta attenzione. A fronte di tali considerazioni non se ne consiglia l'uso in clinica per migliorare l'attivazione muscolare.

La crioterapia e la TENS applicate sull'articolazione si ripropongono di influenzare il meccanismo inibitorio che sta alla base della disfunzione muscolare, in particolare la TENS modula le afferenze provenienti dalle fibre Ia [83]. Si potrebbe pensare che quest'ultima, tradizionalmente conosciuta come terapia antalgica, incida sull'AMI in seguito ad una correlazione di questa con il dolore, ma in contrasto a ciò, Pietrosimone et al. [73] non hanno trovato nessuna correlazione tra dolore e modifica del CAR in nessuno dei gruppi dello studio, inoltre ne sono prova gli studi che hanno utilizzato il gonfiore articolare indotto, in cui vi è inibizione in assenza di dolore e dove la TENS risulta migliorare l'attivazione muscolare [72]. I risultati degli studi trovati suggeriscono che queste modalità disinibitorie sono efficaci nel migliorare l'attivazione del quadricipite, soprattutto in soggetti con gonartrosi e pazienti pre/post intervento di ricostruzione LCA, ma anche su soggetti sani con gonfiore articolare indotto. Tra queste due tecniche è difficile concludere quale sia la migliore, in particolare se si considera un importante fattore: la durata del trattamento utilizzata negli studi. Infatti, se si considera lo studio di Pietrosimone et al. [73] sembra essere modestamente più efficace la TENS, pur non essendoci differenze significative tra gruppi. Ma questa superiorità apparente necessita di essere letta considerando che la TENS è stata applicata per 45 minuti, mentre il ghiaccio per soli 20 minuti. Ciò sembra essere confermato con lo studio di Hopkins et al. [71], dove a fronte di 30 minuti di trattamento per entrambe le tecniche, il gruppo sottoposto a crioterapia sembra beneficiare più di quello sottoposto a TENS, nelle rivalutazioni a 45 e 60 minuti. La ragione per cui il ghiaccio non è utilizzato a lungo negli studi inclusi non è specificata, ma presumibilmente potrebbe trattarsi di motivi di sicurezza: comunemente il ghiaccio è applicato per periodi brevi quando ci si trova in prossimità di un nervo periferico superficiale, così da non causare una neuropatia periferica. Una possibile soluzione potrebbe essere quella di applicare il ghiaccio in modo intermittente, ad esempio alternando 20 minuti con e 20 minuti senza di esso. La TENS, d'altra parte, presenta un altro importante vantaggio, ovvero il fatto di poter essere utilizzata durante gli esercizi, risultando più versatile della crioterapia. Inoltre bisogna

considerare che negli studi che hanno confrontato direttamente queste 2 tecniche tra loro, sono state considerate popolazioni differenti, in particolare si nota il fatto che lo studio di Hart et al. [72] ha reclutato soggetti con lesione del LCA, che può essere letta come una problematica più acuta della gonartrosi, considerata invece da Pietrosimone nei suoi studi del 2009 e del 2011 [60, 73]. Infatti i soggetti con lesione del LCA sembrano non ottenere benefici aggiuntivi con le modalità disinibitorie, mentre quelli con gonartrosi sì. A fronte di ciò, potrebbe essere avanzata l'ipotesi che le problematiche acute potrebbero necessitare dell'applicazione di queste modalità con una maggior intensità per ottenere dei benefici, rispetto alle problematiche croniche. Inoltre, si potrebbe scegliere la modalità e l'intensità di applicazione considerando lo stadio del problema. In pazienti acuti o che sono stati sottoposti di recente ad intervento chirurgico, l'intervento più appropriato potrebbe essere la crioterapia, in quanto oltre al miglioramento dell'attivazione muscolare si rivolge anche alla riduzione del dolore [84]. Non appena dolore e gonfiore diminuiscono, si consiglia di sospendere la crioterapia e passare all'applicazione della TENS. Mentre in pazienti cronici con AMI si potrebbe utilizzare preferenzialmente la TENS, utilizzabile così anche durante esercizi in carico e attività della vita quotidiana, a meno che non vi sia la necessità di controllare l'insorgenza di eventuale gonfiore post-esercizio, dove è quindi da prediligere la crioterapia. Questa ipotesi ad indirizzo clinico è condivisa anche da Gabler et al. [85], che addirittura propongono uno schema con raccomandazioni per la clinica sull'utilizzo di queste due modalità disinibitorie (Tabella 21). Infine, per questi due interventi, appare interessante osservare come gli studi che ne hanno indagato l'efficacia come interventi singoli, non associati ad altro, abbiano considerato follow-up paragonabili, che arrivano a 45 minuti nello studio di Pietrosimone [73] e 60 minuti in quello di Hopkins [71]. Presumibilmente ciò è in accordo con quanto sostenuto da Rice e McNair [2] che definiscono il concetto di "finestra terapeutica", riferendosi al periodo di tempo post-applicazione dell'intervento disinibitorio, in cui l'attivazione volontaria del quadricipite è maggiore, potendo così beneficiare massimamente degli effetti degli esercizi effettuati. Si consiglia pertanto di effettuare gli esercizi con finalità di rinforzo muscolare all'interno di questo preciso periodo, così da ottimizzarne i risultati.

	Treatment Location	Treatment Parameters	Treatment Duration
TENS	Four 2 x 2 inch self-adhesive electrodes applied on the medial and lateral superior and inferior borders of the patella. Two currents (pairs of electrodes) should be crossed to encompass the most surface area.	Pulse frequency = 150 Hz Pulse Duration = 150 μ s Stimulation Intensity = 0 – 80 mA (no presence of muscle contraction)	Throughout the duration of exercise and as often as needed outside of exercise.
Cryotherapy	Secured to the anterior and posterior aspects of the knee with a compression wrap	Two, 1.5 L bags of crushed ice	25 minutes (duration can be increased in patients with higher contents of subcutaneous adipose tissue).

TENS, transcutaneous electrical nerve stimulation; Hz, Hertz; μ s, microseconds; mA, milliamps; L, liter

Tabella 21: riporta le indicazioni clinica della revisione di Gabler et al., 2015 [85], per migliorare l'attivazione del quadricipite.

Un altro intervento disinibitorio indagato da un solo studio [74] è la termoterapia esogena, applicata sottoforma di borsa d'acqua calda sull'articolazione per 15 minuti. Tale trattamento, purtroppo, non ha dato risultati significativi. Se ne sconsiglia pertanto l'utilizzo in clinica come modalità disinibitoria.

L'ultimo intervento appartenente al macro-gruppo di trattamenti volti alla modulazione delle afferenze è l'utilizzo della vibrazione muscolare locale (LMV) e globale del corpo (WBV). Queste sono state indagate solo da Blackburn [79] in un suo studio del 2014, in cui ha dimostrato un aumento dell'attivazione muscolare dopo LMV e WBD in soggetti sani con gonfiore articolare indotto. Tale risultato potrebbe essere letto come un'iniziale evidenza di efficacia di queste 2 modalità, che sicuramente meritano di essere indagate in modo più approfondito in futuro. Per l'utilizzo clinico di tale dato bisogna considerare la modesta qualità metodologica di tale studio (5/10), l'utilizzo di soggetti sani, ed il fatto che la WBV necessita che il soggetto stia in stazione eretta sulla pedana vibrante, condizione non realizzabile con tutte le problematiche di ginocchio. Infine occorre tener presente l'elevato costo di tale apparecchiatura, rispetto alle altre più economiche menzionate precedentemente. D'altra parte, invece, la LMV appare molto più versatile ed economica.

La NMES prevede l'applicazione di corrente ad alta intensità direttamente al muscolo target, così da stimolare e depolarizzare i motoneuroni-alfa, producendo una contrazione muscolare involontaria. Nessuna teoria è stata trovata per spiegare come la NMES abbia effetti sul sistema nervoso centrale (SNC), dove si si pensa originare largamente l'AMI. Solo lo studio di Glaviano [77] ha utilizzato la PENS, che si propone di stimolare i muscoli della coscia secondo uno schema fisiologico (stimolazione di quadricipite ed ischiocrurali secondo schemi che mimano i gesti volontari). Purtroppo tali studi non hanno dato risultati significativi, sostenendo così un'inefficacia di tale modalità nel migliorare l'attivazione muscolare in soggetti con AMI. Si potrebbe ipotizzare che tale risultato possa essere, almeno in parte, dovuto alla ridotta intensità di stimolazione utilizzata da tali studi. In particolare è stata adottata la massima intensità tollerabile dal paziente, che potrebbe non aver influito in modo sufficiente sull'attivazione muscolare. In particolare si può sostenere ciò se si confronta il fatto che lo studio di Palmieri-Smith [75] ha utilizzato una stimolazione tale da attivare almeno il 35% del muscolo, mentre altri ricercatori in studi precedenti con tale tecnologia [86], hanno dimostrato un aumento di forza utilizzando una stimolazione che permettesse una contrazione di almeno il 60% del muscolo. Attualmente non si consiglia comunque l'utilizzo di tale trattamento in clinica per migliorare l'attivazione muscolare in

soggetti con AMI, ma potrebbero essere decisivi nuovi studi con migliori impostazioni dei parametri di stimolazione.

L'esercizio terapeutico ed in particolare gli esercizi di forza effettuati in carico (WB) e non (NWB), sono stati indagati e utilizzati come interventi disinibitori solo dallo studio di Park et al. [78], su soggetti con dolore anteriore di ginocchio, non producendo risultati significativi. Ciò sostiene l'inefficacia di tali interventi nel migliorare l'attivazione volontaria muscolare in soggetti con AMI. In particolare bisogna sottolineare che ciò non significa che tali esercizi non siano utili per il miglioramento della forza, ma solo che non aumentano l'attivazione, misurata con la CAR, dopo una sola seduta di trattamento. Questo potrebbe essere letto come un ulteriore supporto per lo scopo di questa revisione, evidenziando la necessità di aggiungere modalità disinibitorie ai trattamenti fisioterapici utilizzati per migliorare la forza muscolare, ovvero il bisogno di potenziare l'efficacia di questi esercizi di forza, che hanno il limite di non riuscire ad aumentare l'attivazione muscolare.

L'ultima modalità disinibitoria indagata dagli studi inclusi è la TMS, la quale comporta l'applicazione di uno stimolo esogeno sulla regione del cranio corrispondente alla corteccia motoria, durante la contrazione volontaria massimale del muscolo, che sembra poter fornire uno stimolo corticospinale discendente di ulteriore attivazione per il muscolo, attraverso un meccanismo di potenziamento post-tetanic [80, 87]. Con tale meccanismo si intende l'accumulo transitorio di calcio nel terminale presinaptico dopo lo stimolo TMS, che permette una maggior liberazione di neurotrasmettitore. Questa comporta un'aumentata efficacia sinaptica, che potrebbe portare una maggior attivazione del muscolo inibito. I risultati appaiono promettenti, particolarmente nello studio di Gibbons [80], in cui si ha un miglioramento significativo dell'attivazione muscolare nel gruppo d'intervento e non in quello di controllo, sostenuti da una buona qualità metodologica (8/10). Meno confortanti i risultati dello studio di Urbach [81], i quali devono essere inoltre considerati con molta attenzione in quanto la qualità metodologica di tale lavoro è molto scarsa (3/10). Questi studi risultano interessanti e degni di nota per ulteriori lavori, ma attualmente non rendono consigliabile tale strumento con questo scopo terapeutico nella clinica, anche in considerazione del costo di tale tecnologia e del bisogno della presenza di un operatore adeguatamente formato, per l'intero periodo di tempo di erogazione del trattamento. Le modalità disinibitorie sono quindi da intendere in associazione al trattamento tradizionale per il miglioramento dell'attivazione muscolare, ed in conseguenza della forza, in soggetti con AMI. Pietrosimone e Saliba [61] hanno dimostrato che cambiamenti di attivazione e di forza sono tra

loro correlati, ma la domanda chiave risulta essere: quanta attivazione muscolare occorre per migliorare la forza e la funzione del muscolo? Attualmente si sa che l'ampiezza di cambiamento di tali diverse grandezze non viaggia in modo parallelo: un minimo aumento di attivazione potrebbe infatti portare ad un enorme aumento di forza [61]. La domanda rimane però parzialmente senza risposta, la quale dovrà essere ricercata con ulteriori studi. In considerazione di questo concetto si nota che non è possibile fare a pieno una stima della significatività clinica di tali interventi, in quanto risulta quasi impossibile stimare un miglioramento clinico minimamente importante (MCID), per il fatto che questo andrebbe valutato sulla base della grandezza forza, che risulta essere l'outcome clinicamente rilevante. Ma ciò non è possibile oltre che per la mancanza di una formula di trasformazione diretta tra attivazione e forza, anche per altri fattori: gli studi hanno infatti considerato come outcome primario l'attivazione e sono quindi stati realizzati ad hoc per esso, rispetto a numero dei soggetti, interventi e follow-up.

In letteratura si trovano altre due revisioni sistematiche che hanno indagato l'efficacia degli interventi disinibitori, quella di Harkey [87] che ha valutato l'efficacia di interventi disinibitori sul quadricipite, e quella di Gabler [85] che ha comparato tra loro TENS e crioterapia per migliorare l'attivazione del quadricipite. Facendo un confronto, questa revisione risulta essere l'unica che ha considerato tutti i distretti articolari, trovando 2 studi randomizzati controllati inerenti la caviglia. Inoltre ha incluso solo RCT, per un numero di 19 studi totali, mentre il lavoro di Harkey ha utilizzato 7 RCT e 3 case-series e quello di Gabler solo 3 RCT. Infine occorre considerare che la revisione di Harkey, pubblicata nel 2014, ha effettuato l'ultima ricerca online il 27/09/2012, mentre questa revisione l'ha effettuata il 18/03/2015, riuscendo così ad individuare 7 studi più recenti, inerenti il ginocchio, non inclusi in quella revisione [68, 69, 72, 74, 77-79]. La revisione di Harkey condivide alcune considerazioni finali con questa, concludendo che la TENS ha dimostrato di essere la più efficace modalità disinibitoria per migliorare l'attivazione volontaria del quadricipite in soggetti con AMI [87]. Tale conclusione è sostenuta anche dalle considerazioni finali del lavoro di Gabler, che oltre a ciò, consegna un utile schema di guida per la pratica clinica, dove consiglia l'utilizzo di TENS e crioterapia come principali modalità con tale fine [85].

Raccomandazioni cliniche

Considerando i risultati ottenuti dagli studi inclusi, il costo delle tecnologie necessarie, gli effetti collaterali, l'esperienza dell'operatore necessaria, ed il tempo richiesto, si ritiene che le tecniche più facilmente utilizzabili in clinica per migliorare l'attivazione del soleo in soggetti con instabilità cronica di caviglia ed inibizione muscolare associata, siano la manipolazione tibio-fibulare distale in direzione posteriore del perone ed il bendaggio di riposizionamento fibulare secondo Mulligan. Queste due modalità disinibitorie sono però le uniche esaminate dagli studi disponibili e non significa che siano le uniche efficaci. Presumibilmente anche l'utilizzo di TENS e crioterapia dovrebbe essere considerato in clinica, in quanto pur non essendo presenti studi sui loro effetti sull'AMI in questo distretto, potrebbero teoricamente essere efficaci come dimostrato nel ginocchio.

Per il ginocchio si consigliano principalmente la TENS e la crioterapia, eventualmente la vibrazione muscolare locale e quella globale del corpo, se si ha a disposizione la tecnologia necessaria. Inoltre sono da considerare attentamente alcuni punti fondamentali, precedentemente citati, per ottenere la miglior efficacia di tali interventi:

- L'utilizzo di modalità disinibitorie deve sempre accompagnare gli interventi specifici per il miglioramento della forza muscolare, come ad esempio gli esercizi di forza;
- Gli esercizi di forza devono preferenzialmente essere effettuati entro un periodo di tempo di 45-60 minuti (finestra terapeutica) successivo all'applicazione delle modalità disinibitorie, o durante quest'ultime;
- Scegliere la modalità, l'intensità e la durata di applicazione in base allo stadio del problema, acuto o cronico.

Considerando l'eterogeneità delle caratteristiche e dei risultati degli studi la qualità dell'evidenza sarà bassa/moderata, pertanto la forza delle raccomandazioni sarà debole, secondo il sistema di classificazione GRADE [88] (Allegato 2).

Per facilitare ulteriormente il ragionamento clinico si consiglia di tenere come riferimento le indicazioni riportate nella tabella seguente, frutto dei risultati degli studi e dei concetti discussi in questa revisione (Tabella 22).

CAVIGLIA (inibizione del soleo)			
Problema	Modalità disinibitoria		Qualità evidenza – forza raccomandazione
Instabilità cronica di caviglia con associata AMI	Manipolazione tibio-fibulare distale in direzione posteriore.		Evidenza debole [64], raccomandazione debole.
	Bendaggio di riposizionamento fibulare secondo Mulligan.		Evidenza debole [65], raccomandazione debole.
Fase acuta	Crioterapia alternando 20' con ghiaccio e 20' senza. Effettuare esercizi entro i 60' successivi (finestra terapeutica).		Nessuna evidenza per questo distretto, raccomandazione debole.
Fase cronica	TENS 45' durante gli esercizi ed eventualmente anche oltre a questi.		Nessuna evidenza per questo distretto, raccomandazione debole.
GINOCCHIO (inibizione del quadricipite)			
Stadio del problema	Modalità disinibitoria	Impostazioni	Qualità evidenza – forza raccomandazione
Fase acuta	Crioterapia alternando 20' con ghiaccio e 20' senza. Effettuare esercizi entro i 60' successivi (finestra terapeutica).	Borsa del ghiaccio sul ginocchio, su superficie anteriore e posteriore.	Evidenza debole [69-72], raccomandazione debole.
	Vibrazione muscolare locale (LMV) se si dispone dell'apparecchio.	LMV sul quadricipite, con f 30 Hz per 1', per 6 volte. Riposo 2 minuti tra le ripetizioni.	Evidenza debole [79], raccomandazione debole.
Fase subacuta	Crioterapia 20' da sostituire con TENS appena possibile. TENS 45' durante gli esercizi ed eventualmente anche oltre a questi.	Borsa del ghiaccio sul ginocchio, su superficie anteriore e posteriore. TENS sul ginocchio, f impulsi 150 Hz, durata impulsi 150 µs, intensità stimolo 0-80 mA.	Evidenza debole [69-72] / moderata [60, 73], raccomandazione debole.
	LMV se si dispone dell'apparecchio.	LMV sul quadricipite, con f 30 Hz per 1', per 6 volte. Riposo 2 minuti tra le ripetizioni.	Evidenza debole [79], raccomandazione debole.
Fase cronica	TENS 45' durante gli esercizi ed eventualmente anche oltre a questi.	TENS sul ginocchio, f impulsi 150 Hz, durata impulsi 150 µs, intensità stimolo 0-80 mA.	Evidenza moderata [60, 73], raccomandazione debole.
	LMV o vibrazione globale del corpo (WBV) se si dispone dell'apparecchio.	LMV sul quadricipite, con f 30 Hz per 1', per 6 volte. Riposo 2 minuti tra le ripetizioni. WBV con pz in piedi sulla pedana, con ginocchio 40°, parametri come LMV.	Evidenza debole [79], raccomandazione debole.

Tabella 22: indica le raccomandazioni cliniche emergenti dai risultati della revisione.

Raccomandazioni per la ricerca

Per la futura ricerca si raccomanda la realizzazione di studi primari, preferenzialmente con disegno RCT, in cui si utilizzi uniformità di partecipanti, interventi e misure di outcome. Per quanto riguarda i partecipanti si consiglia di effettuare studi con soggetti con problematica acuta, considerando che questi richiedono presumibilmente una maggior durata d'applicazione delle modalità disinibitorie, come ad esempio la crioterapia. Oppure soggetti con problematica cronica, con cui si consiglia l'utilizzo della TENS, più versatile della crioterapia, applicata preferenzialmente durante gli esercizi. Interessante sarebbe inoltre capire se l'attivazione muscolare maggiore si ha svolgendo gli esercizi durante l'applicazione delle modalità disinibitorie, o dopo di queste, nella cosiddetta finestra terapeutica. Anche l'applicazione delle vibrazioni locali e globali meritano di essere approfondite, meglio se su soggetti con problema reale al ginocchio, considerando che l'unico studio disponibile è su soggetti sani, in modo da capire se tale intervento ha dei limiti in presenza di dolore o altre menomazioni. La TMS potrebbe essere un intervento utile per migliorare l'attivazione muscolare, ma il costo dell'apparecchio ed il tempo necessario sono un forte limite per l'applicabilità clinica. Non si consigliano ulteriori studi in questo senso, se non per scopi di ricerca. Inoltre si consiglia di utilizzare misure di outcome condivise, come ad esempio la CAR, in modo da rendere possibili eventuali metanalisi. Sarebbe utile anche capire quanta attivazione è necessaria per migliorare la forza in modo funzionale, per fare ciò occorre probabilmente valutare anche la forza muscolare (ad esempio con MVIC) e la funzione (ad esempio con un test in carico) nei futuri studi, individuando una formula guida di trasformazione adattata ad ogni singola disfunzione articolare. Questo sarebbe utile anche per l'eventuale calcolo di un MCID, necessario per definire la rilevanza clinica degli interventi.

Nel distretto caviglia si consigliano ulteriori studi su soggetti con accertata inibizione muscolare al baseline, ed eventualmente lo studio dell'efficacia di TENS e crioterapia anche in questo distretto. Ampliando gli orizzonti si nota che per le altre articolazioni non esistono studi con questo scopo. Per l'anca è presente un lavoro che attesta la presenza di AMI a carico del grande gluteo [6], ma nessuno che indaghi l'efficacia di un trattamento. Ancor peggio, purtroppo, per le altre articolazioni non esistono affatto studi che valutino la potenziale presenza di AMI. Si consiglia perciò di approfondire la ricerca di questo fenomeno anche negli altri distretti.

Limiti della revisione

Il limite maggiore di questa revisione è probabilmente la ricerca limitata solo ad alcuni database, escludendo Cinhal, che è molto rilevante per le professioni sanitarie. Un altro limite importante è il fatto che i processi di individuazione, selezione, valutazione e raccolta dati sono stati effettuati da un solo autore, invece che da almeno 2 come raccomandato dal PRISMA [89]. Si segnala anche la mancanza di un protocollo registrato su apposito database.

CONCLUSIONI

L'efficacia di modalità disinibitorie è stata indagata solo sulla caviglia e sul ginocchio. Per il primo distretto le pubblicazioni hanno analizzato solamente l'efficacia della manipolazione dell'articolazione tibio-fibulare distale in direzione posteriore ed il bendaggio di riposizionamento fibulare secondo Mulligan, osservando risultato positivi nel miglioramento dell'attivazione muscolare del soleo in soggetti con CAI. Non sono stati valutati altri approcci disinibitori.

Nel ginocchio, invece, la crioterapia e la TENS sono gli interventi più studiati e si sono dimostrati efficaci nel migliorare l'attivazione del quadricipite nei soggetti con AMI. Gli autori consigliano l'utilizzo della crioterapia prevalentemente nella fase acuta, e della TENS nelle fasi più avanzate/croniche. Anche l'applicazione di vibrazioni locali e globali si è dimostrata efficace su soggetti sani, ma necessita di ulteriori studi su soggetti patologici per l'applicazione clinica. La TMS sembra essere efficace ma il costo ed il tempo necessario alla sua applicazione ne limitano l'utilizzo in clinica. NMES, termoterapia esogena, esercizi di forza e tecniche di terapia manuale sono risultate inefficaci nel migliorare l'AMI del quadricipite.

CONFLITTI D'INTERESSI

Gli autori dichiarano l'assenza di conflitti d'interessi. Gli articoli degli studi considerati sono stati ottenuti tramite il sistema di network bibliotecario NILDE, attraverso l'Università degli Studi di Genova e l'Università degli Studi di Ferrara.

BIBLIOGRAFIA

1. Harding, A.E.B., *Arthritic muscular atrophy*. J. Pathol., 1925. **28**(2): p. 179-187.
2. Rice, D.A. and P.J. McNair, *Quadriceps arthrogenic muscle inhibition: neural mechanisms and treatment perspectives*. Semin Arthritis Rheum, 2010. **40**(3): p. 250-66.
3. McVey, E.D., et al., *Arthrogenic muscle inhibition in the leg muscles of subjects exhibiting functional ankle instability*. Foot Ankle Int, 2005. **26**(12): p. 1055-61.
4. Palmieri-Smith, R.M., J.T. Hopkins, and T.N. Brown, *Peroneal activation deficits in persons with functional ankle instability*. Am J Sports Med, 2009. **37**(5): p. 982-8.
5. Kim, K.M., C.D. Ingersoll, and J. Hertel, *Altered postural modulation of Hoffmann reflex in the soleus and fibularis longus associated with chronic ankle instability*. J Electromyogr Kinesiol, 2012. **22**(6): p. 997-1002.
6. Freeman, S., A. Mascia, and S. McGill, *Arthrogenic neuromusculature inhibition: a foundational investigation of existence in the hip joint*. Clin Biomech (Bristol, Avon), 2013. **28**(2): p. 171-7.
7. Hurley, M.V. and D.J. Newham, *The influence of arthrogenous muscle inhibition on quadriceps rehabilitation of patients with early, unilateral osteoarthritic knees*. Br J Rheumatol, 1993. **32**(2): p. 127-31.
8. Hassan, B.S., S. Mockett, and M. Doherty, *Static postural sway, proprioception, and maximal voluntary quadriceps contraction in patients with knee osteoarthritis and normal control subjects*. Ann Rheum Dis, 2001. **60**(6): p. 612-8.
9. Petterson, S.C., et al., *Mechanisms underlying quadriceps weakness in knee osteoarthritis*. Med Sci Sports Exerc, 2008. **40**(3): p. 422-7.
10. Bearne, L.M., D.L. Scott, and M.V. Hurley, *Exercise can reverse quadriceps sensorimotor dysfunction that is associated with rheumatoid arthritis without exacerbating disease activity*. Rheumatology (Oxford), 2002. **41**(2): p. 157-66.
11. Huber, A., E. Suter, and W. Herzog, *Inhibition of the quadriceps muscles in elite male volleyball players*. J Sports Sci, 1998. **16**(3): p. 281-9.
12. Manal, T.J. and L. Snyder-Mackler, *Failure of voluntary activation of the quadriceps femoris muscle after patellar contusion*. J Orthop Sports Phys Ther, 2000. **30**(11): p. 655-60; discussion 661-3.
13. Urbach, D. and F. Awiszus, *Impaired ability of voluntary quadriceps activation bilaterally interferes with function testing after knee injuries. A twitch interpolation study*. Int J Sports Med, 2002. **23**(4): p. 231-6.
14. Urbach, D., et al., *Effects of reconstruction of the anterior cruciate ligament on voluntary activation of quadriceps femoris a prospective twitch interpolation study*. J Bone Joint Surg Br, 2001. **83**(8): p. 1104-10.
15. Suter, E., W. Herzog, and R.C. Bray, *Quadriceps inhibition following arthroscopy in patients with anterior knee pain*. Clin Biomech (Bristol, Avon), 1998. **13**(4-5): p. 314-319.
16. Becker, R., et al., *Neuromuscular quadriceps dysfunction prior to osteoarthritis of the knee*. J Orthop Res, 2004. **22**(4): p. 768-73.
17. Shakespeare, D.T., et al., *Reflex inhibition of the quadriceps after meniscectomy: lack of association with pain*. Clin Physiol, 1985. **5**(2): p. 137-44.
18. Stevens, J.E., R.L. Mizner, and L. Snyder-Mackler, *Quadriceps strength and volitional activation before and after total knee arthroplasty for osteoarthritis*. J Orthop Res, 2003. **21**(5): p. 775-9.

19. Machner, A., G. Pap, and F. Awiszus, *Evaluation of quadriceps strength and voluntary activation after unicompartamental arthroplasty for medial osteoarthritis of the knee*. J Orthop Res, 2002. **20**(1): p. 108-11.
20. Mizner, R.L., et al., *Early quadriceps strength loss after total knee arthroplasty. The contributions of muscle atrophy and failure of voluntary muscle activation*. J Bone Joint Surg Am, 2005. **87**(5): p. 1047-53.
21. Deandrade, J.R., C. Grant, and A.S. Dixon, *Joint Distension and Reflex Muscle Inhibition in the Knee*. J Bone Joint Surg Am, 1965. **47**: p. 313-22.
22. Spencer, J.D., K.C. Hayes, and I.J. Alexander, *Knee joint effusion and quadriceps reflex inhibition in man*. Arch Phys Med Rehabil, 1984. **65**(4): p. 171-7.
23. Hopkins, J.T., et al., *Effect of knee joint effusion on quadriceps and soleus motoneuron pool excitability*. Med Sci Sports Exerc, 2001. **33**(1): p. 123-6.
24. Torry, M.R., et al., *Intra-articular knee joint effusion induces quadriceps avoidance gait patterns*. Clin Biomech (Bristol, Avon), 2000. **15**(3): p. 147-59.
25. Jensen, K. and B.K. Graf, *The effects of knee effusion on quadriceps strength and knee intraarticular pressure*. Arthroscopy, 1993. **9**(1): p. 52-6.
26. Wood, L., W.R. Ferrell, and R.H. Baxendale, *Pressures in normal and acutely distended human knee joints and effects on quadriceps maximal voluntary contractions*. Q J Exp Physiol, 1988. **73**(3): p. 305-14.
27. Geborek, P., et al., *Intraarticular corticosteroid injection into rheumatoid arthritis knees improves extensor muscles strength*. Rheumatol Int, 1990. **9**(6): p. 265-70.
28. Fahrner, H., et al., *Knee effusion and reflex inhibition of the quadriceps. A bar to effective retraining*. J Bone Joint Surg Br, 1988. **70**(4): p. 635-8.
29. Coggeshall, R.E., et al., *Discharge characteristics of fine medial articular afferents at rest and during passive movements of inflamed knee joints*. Brain Res, 1983. **272**(1): p. 185-8.
30. Schaible, H.G. and R.F. Schmidt, *Time course of mechanosensitivity changes in articular afferents during a developing experimental arthritis*. J Neurophysiol, 1988. **60**(6): p. 2180-95.
31. Gomez-Barrena, E., et al., *Anterior cruciate ligament reconstruction affects proprioception in the cat's knee*. Acta Orthop Scand, 1999. **70**(2): p. 185-93.
32. Gomez-Barrena, E., et al., *Neural and muscular electric activity in the cat's knee. Changes when the anterior cruciate ligament is transected*. Acta Orthop Scand, 1997. **68**(2): p. 149-55.
33. Gomez-Barrena, E., et al., *Insufficient recovery of neuromuscular activity around the knee after experimental anterior cruciate ligament reconstruction*. Acta Orthop, 2008. **79**(1): p. 39-47.
34. Johansson, H., P. Sjolander, and P. Sojka, *Receptors in the knee joint ligaments and their role in the biomechanics of the joint*. Crit Rev Biomed Eng, 1991. **18**(5): p. 341-68.
35. Baxendale, R.H. and W.R. Ferrell, *The effect of knee joint afferent discharge on transmission in flexion reflex pathways in decerebrate cats*. J Physiol, 1981. **315**: p. 231-42.
36. Grigg, P., E.P. Harrigan, and K.E. Fogarty, *Segmental reflexes mediated by joint afferent neurons in cat knee*. J Neurophysiol, 1978. **41**(1): p. 9-14.
37. Konishi, Y., et al., *Effects of lidocaine into knee on QF strength and EMG in patients with ACL lesion*. Med Sci Sports Exerc, 2003. **35**(11): p. 1805-8.
38. Jankowska, E., *Interneuronal relay in spinal pathways from proprioceptors*. Prog Neurobiol, 1992. **38**(4): p. 335-78.
39. Schomburg, E.D., *Spinal sensorimotor systems and their supraspinal control*. Neurosci Res, 1990. **7**(4): p. 265-340.

40. Harrison, P.J. and E. Jankowska, *Sources of input to interneurons mediating group I non-reciprocal inhibition of motoneurons in the cat*. J Physiol, 1985. **361**: p. 379-401.
41. Lundberg, A., K. Malmgren, and E.D. Schomburg, *Reflex pathways from group II muscle afferents. 1. Distribution and linkage of reflex actions to alpha-motoneurons*. Exp Brain Res, 1987. **65**(2): p. 271-81.
42. McCrea, D.A., *Supraspinal and segmental interactions*. Can J Physiol Pharmacol, 1996. **74**(4): p. 513-7.
43. You, H.J., F.C. Colpaert, and L. Arendt-Nielsen, *Long-lasting descending and transitory short-term spinal controls on deep spinal dorsal horn nociceptive-specific neurons in response to persistent nociception*. Brain Res Bull, 2008. **75**(1): p. 34-41.
44. You, H.J., et al., *Simultaneous recordings of wind-up of paired spinal dorsal horn nociceptive neuron and nociceptive flexion reflex in rats*. Brain Res, 2003. **960**(1-2): p. 235-45.
45. Millan, M.J., *The induction of pain: an integrative review*. Prog Neurobiol, 1999. **57**(1): p. 1-164.
46. Neugebauer, V. and H.G. Schaible, *Evidence for a central component in the sensitization of spinal neurons with joint input during development of acute arthritis in cat's knee*. J Neurophysiol, 1990. **64**(1): p. 299-311.
47. Ji, R.R., et al., *Central sensitization and LTP: do pain and memory share similar mechanisms?* Trends Neurosci, 2003. **26**(12): p. 696-705.
48. Scott, D.T., W.R. Ferrell, and R.H. Baxendale, *Excitation of soleus/gastrocnemius gamma-motoneurons by group II knee joint afferents is suppressed by group IV joint afferents in the decerebrate, spinalized cat*. Exp Physiol, 1994. **79**(3): p. 357-64.
49. Baumeister, J., K. Reinecke, and M. Weiss, *Changed cortical activity after anterior cruciate ligament reconstruction in a joint position paradigm: an EEG study*. Scand J Med Sci Sports, 2008. **18**(4): p. 473-84.
50. Clark, F.J., *Central projection of sensory fibers from the cat knee joint*. J Neurobiol, 1972. **3**(2): p. 101-10.
51. Ochi, M., et al., *The regeneration of sensory neurones in the reconstruction of the anterior cruciate ligament*. J Bone Joint Surg Br, 1999. **81**(5): p. 902-6.
52. Pitman, M.I., et al., *The intraoperative evaluation of the neurosensory function of the anterior cruciate ligament in humans using somatosensory evoked potentials*. Arthroscopy, 1992. **8**(4): p. 442-7.
53. On, A.Y., et al., *Differential corticomotor control of a muscle adjacent to a painful joint*. Neurorehabil Neural Repair, 2004. **18**(3): p. 127-33.
54. Cervero, F., H.G. Schaible, and R.F. Schmidt, *Tonic descending inhibition of spinal cord neurones driven by joint afferents in normal cats and in cats with an inflamed knee joint*. Exp Brain Res, 1991. **83**(3): p. 675-8.
55. Danziger, N., et al., *Stage-dependent changes in the modulation of spinal nociceptive neuronal activity during the course of inflammation*. Eur J Neurosci, 2001. **13**(2): p. 230-40.
56. Ren, K. and R. Dubner, *Enhanced descending modulation of nociception in rats with persistent hindpaw inflammation*. J Neurophysiol, 1996. **76**(5): p. 3025-37.
57. Schaible, H.G., et al., *Changes in tonic descending inhibition of spinal neurons with articular input during the development of acute arthritis in the cat*. J Neurophysiol, 1991. **66**(3): p. 1021-32.
58. Stokes, M. and A. Young, *The contribution of reflex inhibition to arthrogenous muscle weakness*. Clin Sci (Lond), 1984. **67**(1): p. 7-14.
59. Bampouras, T.M., et al., *Muscle activation assessment: effects of method, stimulus number, and joint angle*. Muscle Nerve, 2006. **34**(6): p. 740-6.

60. Pietrosimone, B.G., et al., *Effects of transcutaneous electrical nerve stimulation and therapeutic exercise on quadriceps activation in people with tibiofemoral osteoarthritis*. J Orthop Sports Phys Ther, 2011. **41**(1): p. 4-12.
61. Pietrosimone, B.G. and S.A. Saliba, *Changes in voluntary quadriceps activation predict changes in quadriceps strength after therapeutic exercise in patients with knee osteoarthritis*. Knee, 2012. **19**(6): p. 939-43.
62. Pietrosimone BG, H.J., Ingersoll CD, *The role of disinhibitory modalities in joint injury rehabilitation*. Athl Ther Today, 2008. **13**(6): p. 2-5.
63. Maher, C.G., et al., *Reliability of the PEDro scale for rating quality of randomized controlled trials*. Phys Ther, 2003. **83**(8): p. 713-21.
64. Grindstaff, T.L., et al., *Immediate effects of a tibiofibular joint manipulation on lower extremity H-reflex measurements in individuals with chronic ankle instability*. J Electromyogr Kinesiol, 2011. **21**(4): p. 652-8.
65. Chou, E., et al., *Lower leg neuromuscular changes following fibular reposition taping in individuals with chronic ankle instability*. Man Ther, 2013. **18**(4): p. 316-20.
66. Grindstaff, T.L., et al., *Lumbopelvic joint manipulation and quadriceps activation of people with patellofemoral pain syndrome*. J Athl Train, 2012. **47**(1): p. 24-31.
67. Suter, E., et al., *Conservative lower back treatment reduces inhibition in knee-extensor muscles: a randomized controlled trial*. J Manipulative Physiol Ther, 2000. **23**(2): p. 76-80.
68. Grindstaff, T.L., et al., *Manual therapy directed at the knee or lumbopelvic region does not influence quadriceps spinal reflex excitability*. Man Ther, 2014. **19**(4): p. 299-305.
69. Hart, J.M., et al., *Quadriceps muscle function after rehabilitation with cryotherapy in patients with anterior cruciate ligament reconstruction*. J Athl Train, 2014. **49**(6): p. 733-9.
70. Rice, D., P.J. McNair, and N. Dalbeth, *Effects of cryotherapy on arthrogenic muscle inhibition using an experimental model of knee swelling*. Arthritis Rheum, 2009. **61**(1): p. 78-83.
71. Hopkins, J., et al., *Cryotherapy and Transcutaneous Electric Neuromuscular Stimulation Decrease Arthrogenic Muscle Inhibition of the Vastus Medialis After Knee Joint Effusion*. J Athl Train, 2002. **37**(1): p. 25-31.
72. Hart, J.M., et al., *Quadriceps function in anterior cruciate ligament-deficient knees exercising with transcutaneous electrical nerve stimulation and cryotherapy: a randomized controlled study*. Clin Rehabil, 2012. **26**(11): p. 974-81.
73. Pietrosimone, B.G., et al., *Immediate effects of transcutaneous electrical nerve stimulation and focal knee joint cooling on quadriceps activation*. Med Sci Sports Exerc, 2009. **41**(6): p. 1175-81.
74. Warner, B., et al., *Lack of effect of superficial heat to the knee on quadriceps function in individuals with quadriceps inhibition*. J Sport Rehabil, 2013. **22**(2): p. 93-9.
75. Palmieri-Smith, R.M., et al., *A clinical trial of neuromuscular electrical stimulation in improving quadriceps muscle strength and activation among women with mild and moderate osteoarthritis*. Phys Ther, 2010. **90**(10): p. 1441-52.
76. Petterson, S.C., et al., *Improved function from progressive strengthening interventions after total knee arthroplasty: a randomized clinical trial with an imbedded prospective cohort*. Arthritis Rheum, 2009. **61**(2): p. 174-83.
77. Glaviano, N.R., et al., *Influence of patterned electrical neuromuscular stimulation on quadriceps activation in individuals with knee joint injury*. Int J Sports Phys Ther, 2014. **9**(7): p. 915-23.

78. Park, J., et al., *Knee-extension exercise's lack of immediate effect on maximal voluntary quadriceps torque and activation in individuals with anterior knee pain*. J Sport Rehabil, 2012. **21**(2): p. 119-26.
79. Blackburn, J.T., et al., *Whole body and local muscle vibration reduce artificially induced quadriceps arthrogenic inhibition*. Arch Phys Med Rehabil, 2014. **95**(11): p. 2021-8.
80. Gibbons, C.E., et al., *Transcranial magnetic stimulation and volitional quadriceps activation*. J Athl Train, 2010. **45**(6): p. 570-9.
81. Urbach, D., A. Berth, and F. Awiszus, *Effect of transcranial magnetic stimulation on voluntary activation in patients with quadriceps weakness*. Muscle Nerve, 2005. **32**(2): p. 164-9.
82. Sefton, J.M., et al., *Segmental spinal reflex adaptations associated with chronic ankle instability*. Arch Phys Med Rehabil, 2008. **89**(10): p. 1991-5.
83. Iles, J.F., *Evidence for cutaneous and corticospinal modulation of presynaptic inhibition of Ia afferents from the human lower limb*. J Physiol, 1996. **491** (Pt 1): p. 197-207.
84. Anaya-Terroba, L., et al., *Effects of ice massage on pressure pain thresholds and electromyography activity postexercise: a randomized controlled crossover study*. J Manipulative Physiol Ther, 2010. **33**(3): p. 212-9.
85. Gabler, C.M., et al., *Comparison of Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation and Cryotherapy for Increasing Quadriceps Activation in Patients With Knee Pathologies*. J Sport Rehabil, 2015.
86. Currier, D.P. and R. Mann, *Muscular strength development by electrical stimulation in healthy individuals*. Phys Ther, 1983. **63**(6): p. 915-21.
87. Harkey, M.S., P.A. Gribble, and B.G. Pietrosimone, *Disinhibitory interventions and voluntary quadriceps activation: a systematic review*. J Athl Train, 2014. **49**(3): p. 411-21.
88. Guyatt, G.H., et al., *GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations*. BMJ, 2008. **336**(7650): p. 924-6.
89. Moher, D., et al., *PRISMA statement*. Epidemiology, 2011. **22**(1): p. 128; author reply 128.

ALLEGATI

Allegato 1: Scala Pedro in Italiano.

1. I criteri di elegibilità sono stati specificati	no <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/>	dove:
2. I soggetti sono stati assegnati in maniera randomizzata ai gruppi (negli studi crossover, è randomizzato l'ordine con cui i soggetti ricevono il trattamento)	no <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/>	dove:
3. L'assegnazione dei soggetti era nascosta	no <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/>	dove:
4. I gruppi erano simili all'inizio dello studio per quanto riguarda i più importanti indicatori prognostici	no <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/>	dove:
5. Tutti i soggetti erano "ciechi" rispetto al trattamento	no <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/>	dove:
6. Tutti i terapisti erano "ciechi" rispetto al tipo di trattamento somministrato	no <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/>	dove:
7. Tutti i valutatori erano "ciechi" rispetto ad almeno uno degli obiettivi principali dello studio	no <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/>	dove:
8. I risultati di almeno un obiettivo dello studio sono stati ottenuti in più dell'85% dei soggetti inizialmente assegnati ai gruppi	no <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/>	dove:
9. Tutti i soggetti analizzati al termine dello studio hanno ricevuto il trattamento (sperimentale o di controllo) cui erano stati assegnati oppure, se non è stato così, i dati di almeno uno degli obiettivi principali sono stato analizzato per "intenzione al trattamento"	no <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/>	dove:
10. I risultati della comparazione statistica tra i gruppi sono riportati per almeno uno degli obiettivi principali	no <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/>	dove:
11. Lo studio fornisce sia misure di grandezza che di variabilità per almeno uno degli obiettivi principali	no <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/>	dove:

Allegato 2: sistema di classificazione della qualità delle evidenze GRADE.

Box 2 | Quality of evidence and definitions

High quality— Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect

Moderate quality— Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate

Low quality— Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate

Very low quality— Any estimate of effect is very uncertain