

**Alma Mater Studiorum – Università di Bologna**  
**SCUOLA DI MEDICINA E CHIRURGIA**  
**Corso di Laurea in Fisioterapia**

Tendinopatia e dolore: il ruolo della neuroplasticità nel  
percorso riabilitativo. Revisione sistematica della letteratura

Tesi di Laurea in Metodologia della ricerca

**Presentata da:**

Giovanni Casadei

**Relatore:**

**Chiar.ma Prof.ssa**

Deborah Deserri

**Anno Accademico 2022/2023**

Sessione I

## **ABSTRACT**

### **Introduzione:**

La tendinopatia è una patologia dei tendini caratterizzata da dolore, deterioramento della funzione e ridotta tolleranza all'esercizio. Recentemente, si è iniziato a considerare il ruolo del sistema nervoso centrale (SNC) nella comprensione del dolore associato alle tendinopatie. Si ritiene che il dolore persistente nelle tendinopatie possa essere dovuto ad alterazioni nei processi di elaborazione e modulazione degli output del SNC, piuttosto che essere semplicemente il risultato di input nocicettivi periferici causati da alterazioni strutturali nei tendini stessi.

### **Obiettivo:**

L'elaborato è focalizzato sull'influenza dei fenomeni di sensibilizzazione del sistema nervoso centrale e di neuroplasticità in relazione al ruolo del dolore nelle tendinopatie.

Inoltre, è indirizzato verso l'individuazione dell'approccio terapeutico che ad oggi risulta essere il più efficace per la risoluzione della sensibilizzazione del dolore nei soggetti con tendinopatia.

### **Materiali e metodi:**

Sono state seguite le linee guida di *"Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses"* (PRISMA 2020). Gli articoli pertinenti sono stati identificati attraverso una ricerca informatizzata su PubMed, Cochrane, PEDro e Scopus. La valutazione della qualità metodologica è stata effettuata mediante le scale Newcastle-Ottawa e AMSTAR2. Sono stati analizzati 5 studi di cui 2 Revisioni Sistematiche con Metanalisi, 1 Revisione Sistemica, 1 studio Trasversale e 1 studio Caso-controllo.

### **Risultati:**

La ricerca ha prodotto 411 risultati e tramite un processo di selezione sono stati inclusi 5 articoli completi che soddisfano i criteri di inclusione. Tre studi sottolineano la presenza ed un coinvolgimento del sistema nervoso centrale in soggetti con tendinopatia mentre i rimanenti due studi riscontrano evidenze contrastanti.

### **Conclusioni:**

La revisione suggerisce che la sensibilizzazione centrale del dolore e i fenomeni di neuroplasticità svolgono un ruolo da tenere in considerazione nelle tendinopatie; questi meccanismi, infatti, possono contribuire alla persistenza del dolore, alla compromissione della funzione e al peggioramento della qualità della vita dei pazienti.

## **ABSTRACT**

### ***Introduction:***

*Tendinopathy is a condition of the tendons characterized by pain, impaired function, and reduced exercise tolerance. Recently, there has been a growing focus on the role of the central nervous system (CNS) in understanding the pain associated with tendinopathies. It is believed that persistent pain in tendinopathies may be attributed to alterations in the processing and modulation of CNS outputs, rather than being solely the result of peripheral nociceptive input caused by structural changes in the tendons themselves.*

### ***Objective:***

*The paper is focused on the impact of central nervous system sensitization and neuroplasticity in relation to the role of pain in tendinopathies. Additionally, it is aimed at identifying the therapeutic approach that is currently the most effective for addressing pain sensitization in individuals with tendinopathy.*

### ***Methods:***

*The "Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses" (PRISMA 2020) guidelines were followed. Relevant articles were identified through a computerized search on PubMed, Cochrane, PEDro, and Scopus. Methodological quality assessment was conducted using the Newcastle-Ottawa and AMSTAR2 scales. Five studies were analyzed, including 2 Systematic Reviews with Meta-analyses, 1 Systematic Review, 1 Cross-Sectional Study, and 1 Case-Control Study.*

### ***Result:***

*The search yielded 411 results, and through a selection process, 5 full articles that meet the inclusion criteria were included. Three studies highlight the presence and involvement of the central nervous system in individuals with tendinopathy, while the remaining two studies report conflicting evidence.*

### ***Conclusion:***

*The review suggests that central pain sensitization and neuroplasticity phenomena play a significant role to consider in tendinopathies. These mechanisms can indeed contribute to the persistence of pain, impairment of function, and a decline in the quality of life for patients.*

**INDICE:**

<b>INTRODUZIONE.....</b>	<b>5</b>
<b>Capitolo 1: MATERIALI E METODI.....</b>	<b>7</b>
1.1. Obiettivo.....	7
1.2. Criteri di eleggibilità.....	7
1.3. Strategie di ricerca.....	7
1.4. Selezione degli studi.....	9
1.5. Strumenti di valutazione della qualità metodologica.....	10
<b>Capitolo 2: RISULTATI.....</b>	<b>11</b>
2.1. Descrizione degli studi.....	11
2.2 Sinossi degli studi.....	17
2.3. Analisi della qualità metodologica degli studi.....	19
<b>Capitolo 3: DISCUSSIONE.....</b>	<b>22</b>
3.1 Implicazioni per la pratica clinica e la ricerca.....	22
3.2 Limiti dello studio.....	23
<b>Capitolo 4: CONCLUSIONI.....</b>	<b>24</b>
<b>BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>25</b>
<b>ALLEGATI.....</b>	<b>27</b>
<b>RINGRAZIAMENTI.....</b>	<b>34</b>

## INTRODUZIONE

La tendinopatia rappresenta una patologia complessa e multifattoriale del tendine, caratterizzata da dolore, deterioramento della funzione e ridotta tolleranza all'esercizio. Le tendinopatie da sovraccarico più comuni coinvolgono il tendine della cuffia dei rotatori, gli epicondili mediale e laterale del gomito, il tendine rotuleo, i tendini glutei e il tendine d'Achille. [\[1-5\]](#)

Le caratteristiche istologiche e molecolari di spicco della tendinopatia comprendono la disorganizzazione delle fibre di collagene, un aumento della microvascolarizzazione e dell'innervazione nervosa sensoriale, una disregolazione dell'omeostasi della matrice extracellulare, un incremento del numero delle cellule del sistema immunitario e dei mediatori infiammatori, nonché un'aumentata apoptosi cellulare.

Sebbene la diagnosi sia per lo più basata sui sintomi clinici, in alcuni casi potrebbero rendersi necessari ulteriori test provocativi e immagini diagnostiche. La gestione di tale condizione prevede differenti programmi di esercizi terapeutici e sovraccarico, modalità terapeutiche e interventi chirurgici; tuttavia, l'efficacia di tali approcci rimane incerta [\[6\]](#)

Nonostante la presentazione clinica ben definita, i modelli attuali basati sulla patologia tissutale locale non sono in grado di spiegare completamente il legame tra il dolore e la patologia.

Recentemente, si è prestata maggiore attenzione alla comprensione del dolore nelle tendinopatie considerando il ruolo del sistema nervoso centrale (SNC) nell'esperienza del dolore.

Il dolore persistente nelle tendinopatie dovrebbe essere valutato considerando le alterazioni nei processi di elaborazione e modulazione degli output del SNC, anziché considerarlo semplicemente come una conseguenza di input nocicettivi periferici causati da alterazioni strutturali.

È stato dimostrato che la sensibilizzazione centrale può persistere anche in assenza di input nocivi persistenti, indicando che non è necessariamente correlata a un danno tissutale. Il dolore rappresenta un meccanismo di difesa del SNC in risposta a una minaccia percepita. [\[7\]](#)

È importante sottolineare come la tendinopatia può essere associata a cambiamenti nel controllo motorio; tali cambiamenti possono essere bilaterali e persistenti nonostante la riabilitazione.

La riabilitazione attuale potrebbe non affrontare adeguatamente i problemi relativi al controllo motorio in quanto il singolo allenamento della forza senza variabili (senza stimoli esterni che permettono di ridurre il dolore e modulare il controllo eccitatorio e inibitorio del muscolo) non modifica l'attività corticospinale del muscolo, il che potrebbe contribuire alla recidiva e alla persistenza della tendinopatia.

L'allenamento della forza è un potente modulatore del sistema nervoso centrale. In particolare, gli input corticospinali sono essenziali per il reclutamento e l'attivazione delle unità motorie; tuttavia, i parametri specifici dell'allenamento della forza sono importanti per la neuroplasticità. È stato dimostrato che l'allenamento della forza stimolato esternamente non solo riduce il dolore ai tendini, ma modula il controllo eccitatorio e inibitorio del muscolo e quindi, potenzialmente il carico del tendine. Una migliore comprensione dei metodi che massimizzano l'opportunità di neuroplasticità può essere un progresso importante nel modo in

cui prescriviamo la riabilitazione basata sull'esercizio nella tendinopatia per la modulazione del dolore e potenzialmente il ripristino del controllo corticospinale del complesso muscolo-tendineo.

L'allenamento neuroplastico del tendine, quindi, propone un concetto di carico basato sulla forza che rappresenta uno stimolo importante per il tendine e il muscolo, ma con strategie note per ottimizzare la neuroplasticità della corteccia motoria e l'attività del muscolo. [\[8\]](#)

L'elaborato sarà focalizzato sull'influenza dei fenomeni di sensibilizzazione del sistema nervoso centrale e di neuroplasticità in relazione al ruolo del dolore nelle tendinopatie.

Inoltre, sarà indirizzato verso l'individuazione dell'approccio terapeutico che ad oggi risulti essere il più efficace per la risoluzione della sensibilizzazione del dolore nei soggetti con tendinopatia, confrontando i diversi regimi di trattamento basati sul carico.

## **Capitolo 1: MATERIALI E METODI**

### **1.1. Obiettivo**

L'obiettivo di questa ricerca è esplorare se esiste una correlazione tra il processo di sensibilizzazione centrale del dolore, i fenomeni di neuroplasticità e le tendinopatie, al fine di comprendere come questi aspetti possano influenzare l'elaborazione del dolore in tali condizioni. L'identificazione di una possibile relazione tra questi fattori potrebbe fornire una migliore comprensione dei meccanismi sottostanti alle tendinopatie e potrebbe aprire nuove strade per quanto concerne l'approccio terapeutico e la gestione del dolore associato a tali patologie.

### **1.2. Criteri di eleggibilità**

I criteri di inclusione sono i seguenti:

- Disegni di studio primari e secondari (Revisioni sistematiche con e senza metanalisi)
- Reperibilità dei full text
- Lingua: inglese, italiano

I criteri di esclusione sono i seguenti:

- Assenza di reperibilità dei full text
- Studi che non corrispondono al P.I.C.O.

### **1.3. Strategie di ricerca**

P = Soggetti con tendinopatia

I = Sensibilizzazione centrale, neuroplasticità e "*Tendon Neuroplastic Training*"

C = *Usual care*

O = Dolore

S = Revisione sistematica

Di seguito si riportano le stringhe di ricerca utilizzate.

- **Stringa di ricerca semplice utilizzata per PubMed:**

*Tendinopathies AND (“tendon neuroplastic training” OR “central nervous system” OR “central nervous system sensitization”) AND pain*

25 RISULTATI

- **Stringa di ricerca avanzata utilizzata per Pubmed:**

*("tendinopathy"[MeSH Terms]) AND ("central nervous system"[MeSH Terms] OR "tendon neuroplastic training" OR "central nervous system sensitization"[MeSH Terms]) AND ("pain"[MeSH Terms])*

12 RISULTATI

- **Stringa di ricerca semplice utilizzata per Cochrane:**

*Tendinopathies AND (“tendon neuroplastic training” OR “central nervous system” OR “central nervous system sensitization”) AND pain*

21 RISULTATI

- **Stringa di ricerca avanzata utilizzata per Cochrane:**

*#1 MeSH descriptor: [Tendinopathy] explode all trees  
#2 MeSH descriptor: [Central Nervous System] explode all trees  
#3 “tendon neuroplastic training”  
#4 MeSH descriptor: [Central Nervous System Sensitization] explode all trees  
#5 Mesh descriptor: [Pain] explode all trees  
#6 #1 AND (#2 OR #3 OR #4) AND #5*

1 RISULTATO

- **Stringa di ricerca semplice utilizzata per Scopus:**

*ALL (Tendinopathies) AND ALL (“tendon neuroplastic training”) OR ALL (“central nervous system”) OR ALL (“central nervous system sensitization”) AND ALL (pain)*

188 RISULTATI

- **Stringa di ricerca avanzata utilizzata per Scopus:**

*ALL (Tendinopathies) AND ALL (“tendon neuroplastic training”) OR ALL (“central nervous system”) OR ALL (“central nervous system sensitization”) AND ALL (pain)  
AND (LIMIT-TO (SUBJAREA, “MEDI”) OR LIMIT-TO (SUBJAREA, “HEAL”))*

164 RISULTATI



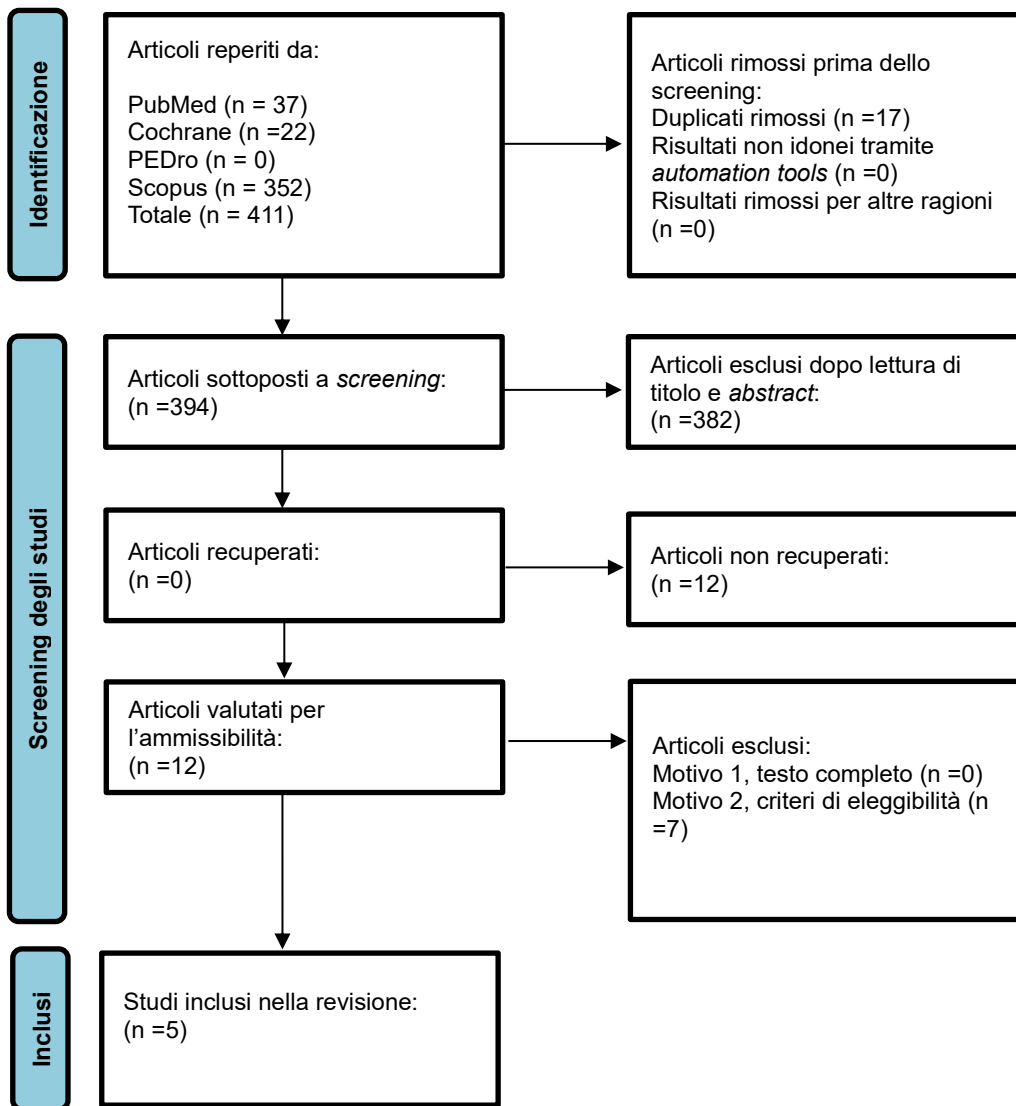
- **Stringa di ricerca utilizzata per PEDro:**

*Tendinopathies, "central nervous system", sensitization, pain*

0 RISULTATI

#### 1.4. Selezione degli studi

Il processo di selezione degli studi è riportato nel seguente diagramma di flusso (fig. 1), creato secondo le indicazioni del *Preferred Reporting for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA 2020).



**Figura n°1: Diagramma di flusso PRISMA 2020.**

La ricerca ha prodotto 411 risultati di cui 37 su Pubmed, 22 su Cochrane, 0 su PEDro e 411 su Scopus. In seguito all'eliminazione dei duplicati, sono stati sottoposti a screening del titolo e dell'abstract i rimanenti 394 articoli escludendo quindi 382 articoli.

I rimanenti 12 articoli sono stati esaminati seguendo i criteri di eleggibilità.

I 5 studi inclusi nella revisione – 2 Revisioni Sistematiche con Metanalisi, 1 Revisione Sistematica, 1 studio Trasversale e 1 studio Caso-controllo - soddisfano tutti i criteri di inclusione.

### **1.5. Strumenti di valutazione della qualità metodologica**

La qualità metodologica degli studi è stata valutata tramite:

- AMSTAR 2 per la valutazione delle Revisioni Sistematiche. (allegato n°1) [\[9\]](#)
- NEWCASTLE-OTTAWA SCALE per la valutazione dello studio Caso-controllo. (allegato n°2) [\[10\]](#)

## Capitolo 2: RISULTATI

### 2.1. Descrizione degli studi

In questo capitolo verranno descritti i 5 studi inclusi nella revisione.

- *“Evidence of Nervous System Sensitization in Commonly Presenting and Persistent Painful Tendinopathies: A Systematic Review”* Melanie L Plinsinga et al. *J Orthop Sports Phys Ther.* 2015 Nov. [\[11\]](#)
- *“Sensory and motor deficits exist on the non-injured side of patients with unilateral tendon pain and disability—implications for central nervous system involvement: a systematic review with meta-analysis”* L J Heales et al. *Br J Sports Med.* 2014 Oct. [\[12\]](#)
- *“Manifestations of Pain Sensitization Across Different Painful Knee Disorders: A Systematic Review Including Meta-analysis and Metaregression”* Danilo De Oliveira Silva et al. *Pain Med.* 2019. [\[13\]](#)
- *“Central pain processing is altered in people with Achilles tendinopathy”* Nefeli Tompra et al. *Br J Sports Med.* 2016 Aug. [\[14\]](#)
- *“Patellar and Achilles tendinopathies are predominantly peripheral pain states: a blinded case control study of somatosensory and psychological profiles”* Melanie L Plinsinga et al. *Br J Sports Med.* 2018 Mar. [\[15\]](#)

***“Evidence of Nervous System Sensitization in Commonly Presenting and Persistent Painful Tendinopathies: A Systematic Review” Melanie L Plinsinga et al. J Orthop Sports Phys Ther. 2015 Nov.***

La revisione sistematica mira a determinare se vi è una sensibilizzazione del sistema nervoso centrale in individui con tendinopatia cronica della cuffia dei rotatori (spalla), del gomito, della rotula e del tendine d'Achille.

Nella parte introduttiva gli autori dichiarano come le tendinopatie persistenti non sempre si correlano con alterazioni patologiche del tendine e che studi istologici indicano una minima presenza di infiammazione. La nocicezione dal danno tendineo non è l'unica causa plausibile per il dolore persistente. La sensibilizzazione del sistema nervoso centrale potrebbe essere la causa determinante il dolore cronico.

Sono stati inclusi 16 studi, che hanno coinvolto 537 partecipanti con diverse tendinopatie. Sono state rilevate riduzioni della soglia di dolore meccanico (PPT) e alcune evidenze di iperalgesia termica. La tendinopatia dell'epicondilo laterale del gomito è stata la più studiata mentre l'eterogeneità degli studi inclusi ha impedito una metanalisi.

In tutti gli studi sono state misurate le soglie del dolore alla pressione (PPT), il tasso di applicazione della pressione differiva tra 20 e 98 kPa/s, e l'intervallo inter-test variava da 30 secondi a 5 minuti. La media di 3 misure è stata principalmente utilizzata come indicatore di PPT. Solo in alcuni degli studi inclusi sono state misurate anche le soglie del dolore termico (ad esempio, HPT e CPT) e la temperatura limite massima era di 50°C, mentre la temperatura limite minima differiva tra 4,5°C e 5°C.

In tutti gli studi sono state riportate soglie di dolore meccanico ridotte (cioè PPT, iperalgesia meccanica inferita), con la pressione dell'algometria come strumento predominante utilizzato. Sono state riscontrate maggiori iperalgesie meccaniche distalmente rispetto al sito di dolore del tendine riportato dai partecipanti negli studi sulla tendinopatia laterale dell'epicondilo e nella sindrome da *impingement* della spalla.

Per quanto riguarda gli stimoli termici (cioè CPT e HPT), 2 studi hanno riportato iperalgesia al calore (cioè HPT) nel gomito controlaterale rispetto ai controlli sani ed uno studio ha riportato sia iperalgesia al calore che al freddo (cioè HPT e CPT, rispettivamente) sempre nel gomito controlaterale.

L'iperalgesia meccanica, sia locale che distale al tendine coinvolto, è stata quindi ampiamente riscontrata. Alcuni studi suggeriscono una possibile eccitabilità del midollo spinale. Ciò implica che il dolore cronico del tendine potrebbe derivare da sensibilizzazione centrale.

In conclusione, la tendinopatia sembra presentare iperalgesia meccanica diffusa, indicativa di sensibilizzazione centrale. Questo implica la necessità di considerare il sistema nervoso nei trattamenti delle tendinopatie. La diagnosi e la gestione dovrebbero superare la focalizzazione sul tendine e considerare i meccanismi del sistema nervoso centrale.

*“Sensory and motor deficits exist on the non-injured side of patients with unilateral tendon pain and disability—implications for central nervous system involvement: a systematic review with meta-analysis” L J Heales et al. Br J Sports Med. 2014 Oct.*

L'articolo evidenzia come la tendinopatia rappresenti una condizione in cui il dolore tendineo si manifesta durante l'attività fisica, spesso accompagnato da compromissioni motorie e sensoriali. Questo fenomeno determina modifiche nel tessuto tendineo, sia nel tendine colpito sia in quello non. La revisione si focalizza sul coinvolgimento bilaterale del sistema sensoriale e motorio nella tendinopatia unilaterale, con l'obiettivo di investigare i cambiamenti che si verificano in relazione al dolore durante l'attività fisica.

La selezione degli studi è stata rigorosa, con un'attenzione particolare a quelli che avessero misurazioni bilaterali su pazienti con tendinopatia unilaterale, comparandoli con gruppi di controllo sani.

La qualità degli studi inclusi è stata valutata utilizzando uno strumento di valutazione epidemiologica (EAI), con due valutatori indipendenti. Gli studi che hanno soddisfatto i criteri di inclusione sono stati sottoposti a valutazione dettagliata basata su criteri predefiniti, concentrandosi sul disegno dello studio, la diagnosi clinica di tendinopatia unilaterale e i dati quantitativi delle misurazioni bilaterali.

L'analisi dei risultati ha rivelato che la ricerca completa ha prodotto un totale di 5791 pubblicazioni, dalle quali sono stati identificati 117 studi potenzialmente rilevanti, di essi 20 studi sono stati inclusi nella revisione, con una varietà di regioni anatomiche prese in considerazione, tra cui l'epicondilalgia laterale, la tendinopatia rotulea, del tendine d'Achille e della cuffia dei rotatori.

La metanalisi è stata effettuata nei pazienti con epicondilalgia laterale, evidenziando deficit significativi nei sistemi sensoriali e motori nel lato controlaterale rispetto ai controlli. La sensibilizzazione centrale sembra svolgere un ruolo nei deficit sensoriali, con un'elaborazione anomala del dolore. Inoltre, l'esercizio unilaterale sembra influenzare non solo la forza e l'abilità nel lato coinvolto, ma anche nel lato opposto, e la corteccia somatosensoriale potrebbe svolgere un ruolo chiave nell'aumento di forza bilaterale attraverso l'allenamento unilaterale. Gli studi esclusi dalla metanalisi hanno indicato che i pazienti con tendinopatia unilaterale mostrano riduzioni della forza di presa nel lato non colpito rispetto ai controlli, con casi anche di aumento della forza in alcuni contesti.

In conclusione, la tendinopatia unilaterale coinvolge deficit sensoriali e motori non solo nel lato colpito, ma anche nel lato non colpito e ciò suggerisce un coinvolgimento del sistema nervoso centrale. Pertanto, la riabilitazione dovrebbe considerare attentamente entrambi i lati del corpo al fine di ottenere una comprensione più completa delle caratteristiche sensoriali e motorie associate alla tendinopatia unilaterale.

***“Manifestations of Pain Sensitization Across Different Painful Knee Disorders: A Systematic Review Including Meta-analysis and Metaregression” Danilo De Oliveira Silva et al. Pain Med. 2019.***

L'obiettivo di questa revisione è analizzare le manifestazioni di sensibilizzazione del dolore nelle patologie dolorose del ginocchio e valutare se tali manifestazioni cambiano in risposta al trattamento.

Ad oggi non è ancora chiaro se tali manifestazioni siano comuni in altre patologie del ginocchio, come ad esempio le tendinopatie.

È stata eseguita una ricerca sistematica su diverse banche dati, inclusa una ricerca di tutti riferimenti bibliografici e il tracciamento di tutte le citazioni. Sono stati inclusi studi trasversali, prospettici, di coorte, randomizzati e sperimentali, che indagavano le manifestazioni di sensibilizzazione del dolore in pazienti con patologie dolorose del ginocchio.

52 studi inclusi hanno indagato le manifestazioni di sensibilizzazione del dolore in varie patologie del ginocchio, tra cui l'artrosi, il dolore patello-femorale, la tendinopatia rotulea e il dolore post-meniscectomia.

Sono stati utilizzati diversi metodi di test sensoriali quantitativi (QST), come la soglia del dolore pressorio (PPT), la soglia del dolore termico freddo (CPT), soglia del dolore termico caldo (HPT), soglia del dolore elettrico (EPT), somma temporale (TS), modulazione condizionata del dolore (CPM).

I dati raccolti suggeriscono che le manifestazioni di sensibilizzazione del dolore sono presenti in diverse patologie dolorose del ginocchio, non limitandosi all'osteoartrite. Inoltre, l'efficacia dei seguenti trattamenti nel migliorare queste manifestazioni è stata evidenziata: farmaci, esercizio fisico, elettroterapia e mobilizzazione.

Le conclusioni enfatizzano prove contrastanti nella tendinopatia rotulea. Gli studi sono stati influenzati da differenze nel campione, come genere e durata dei sintomi. Si suggerisce di considerare ulteriori ricerche con gruppi di controllo adeguati, soprattutto per esplorare possibili differenze di genere nell'iperalgia da pressione nelle diverse patologie dolorose del ginocchio.

***“Central pain processing is altered in people with Achilles tendinopathy” Nefeli Tompra et al. Br J Sports Med. 2016 Aug.***

Lo studio trasversale dichiara che la tendinopatia Achillea è una patologia che colpisce i tendini, manifestandosi con dolore persistente, gonfiore e compromissione delle funzioni. Tradizionalmente, si è ritenuto che il dolore in questa condizione derivi principalmente da meccanismi periferici, legati all'infiammazione e all'irritazione del tessuto tendineo. Tuttavia, crescenti evidenze suggeriscono che anche i meccanismi centrali di modulazione del dolore potrebbero contribuire alla persistenza del disagio doloroso nei pazienti affetti da tendinopatia Achillea. In questo contesto, la Modulazione Condizionata del Dolore (CPM) emerge come un aspetto di particolare interesse.

L'obiettivo principale di questo studio è quello di esaminare l'effetto della CPM nelle persone affette da tendinopatia cronica Achillea, confrontando i risultati con quelli ottenuti da soggetti sani. La CPM rappresenta un processo mediante il quale il dolore in una determinata area del corpo può essere attenuato da un altro stimolo dolorifico applicato in un'altra area. Questo meccanismo è stato poco studiato nelle patologie tendinee, ma è stato implicato in altre condizioni caratterizzate da dolore cronico.

Lo studio ha coinvolto soggetti con e senza tendinopatia del tendine d'Achille. I partecipanti sono stati reclutati attraverso annunci pubblicitari su diverse piattaforme e dovevano essere attivamente coinvolti in attività di corsa. I criteri diagnostici per la tendinopatia Achillea sono stati rigorosamente definiti. Per valutare la CPM, è stato utilizzato il *cold pressor test*, con la soglia del dolore alla pressione (PPT) come misura principale. Le misurazioni della PPT sono state effettuate sia prima che durante il test del pressore a freddo.

I risultati dello studio hanno rivelato che i partecipanti con tendinopatia Achillea hanno manifestato un significativo ridotto effetto di CPM durante il *cold pressor test* rispetto ai soggetti sani. Questo suggerisce che i processi di modulazione centrale del dolore sono alterati nelle persone con tendinopatia. Tale alterazione potrebbe contribuire alla sensibilizzazione centrale e, di conseguenza, alla cronicizzazione del dolore in questa condizione. Va notato che la tendinopatia Achillea è stata tradizionalmente considerata una patologia principalmente periferica, legata alle alterazioni nel tessuto tendineo stesso. Tuttavia, questo studio fornisce nuove prospettive sul coinvolgimento dei meccanismi centrali nel dolore associato a questa condizione.

In conclusione, l'indagine sulla CPM nella tendinopatia Achillea ha rivelato che le persone con questa condizione mostrano una modulazione ridotta del dolore rispetto ai soggetti sani. Questo risultato suggerisce l'importanza dei meccanismi centrali nella percezione del dolore nella tendinopatia Achillea. Nonostante la tendenza a concentrarsi sui meccanismi periferici, è chiaro che la comprensione dei processi centrali di dolore può contribuire a una comprensione più approfondita e completa del dolore cronico associato a questa patologia. Sono necessarie ulteriori ricerche per approfondire questi meccanismi e per esplorare possibili strategie terapeutiche mirate alla modulazione centrale del dolore nella gestione della tendinopatia.

***“Patellar and Achilles tendinopathies are predominantly peripheral pain states: a blinded case control study of somatosensory and psychological profiles” Melanie L Plisinga et al. Br J Sports Med. 2018 Mar.***

In questo studio caso-controllo, viene evidenziato come la tendinopatia sia una condizione caratterizzata da dolore cronico associato al carico dei tendini e rappresenti una sfida sia per gli individui affetti che per i professionisti sanitari. Mentre la ricerca ha fornito evidenze di sensibilizzazione del sistema nervoso centrale nei casi persistenti di tendinopatie agli arti superiori, la comprensione di come questa dinamica si applichi alle tendinopatie agli arti inferiori è meno definita. Lo studio si propone di esaminare in dettaglio i profili somatosensoriali e psicologici in pazienti affetti da tendinopatia persistente al tendine rotuleo (PT) e tendinopatia Achillea (AT), confrontandoli con controlli privi di dolore.

I casi sono soggetti con diagnosi di PT, AT e controlli senza dolore sono stati sottoposti al Test Quantitativo Sensoriale (QST), una metodologia che valuta la sensibilità sensoriale mediante test termici e meccanici. L'indagine ha incluso anche misurazioni psicologiche, quali l'ansia, la depressione e la qualità della vita.

L'analisi dei risultati ha rivelato che nel gruppo PT si è manifestata una sensibilizzazione meccanica locale al tendine interessato e una riduzione della soglia del dolore durante il carico degli arti inferiori. Analogamente, nel gruppo AT è stata osservata una diminuzione della soglia del dolore durante il carico e una maggiore percezione del dolore rispetto ai controlli. Tuttavia, è interessante notare che sono state riscontrate poche evidenze di sensibilizzazione centrale in entrambi i gruppi, contraddicendo le precedenti scoperte relative alle tendinopatie agli arti superiori. È importante sottolineare che la limitata dimensione del campione potrebbe avere influenzato la rilevazione di alcune differenze.

In conclusione, questo studio getta luce sui meccanismi sensoriali e psicologici coinvolti nelle tendinopatie al tendine rotuleo e Achillea. La sensibilizzazione locale sembra essere il principale fattore associato alla percezione del dolore in entrambe le condizioni, mentre le prove di sensibilizzazione centrale sono meno evidenti. È necessario esercitare cautela nell'interpretazione dei risultati data la dimensione del campione limitata. Ulteriori ricerche, con un numero più ampio di partecipanti, sono cruciali per confermare e approfondire queste conclusioni, fornendo una panoramica più completa della complessa interazione tra meccanismi somatosensoriali e aspetti psicologici nelle tendinopatie agli arti inferiori.



## 2.2 Sinossi degli studi inclusi

STUDIO	SCOPO	PARTECIPANTI	INTERVENTO/CONTROLLO	OUTCOME	RISULTATI
<p><b><i>“Evidence of Nervous System Sensitization in Commonly Presenting and Persistent Painful Tendinopathies: A Systematic Review”</i></b></p> <p>Melanie L Plinsinga et al. J Orthop Sports Phys Ther. 2015 Nov.</p>	<p>Lo scopo dello studio è determinare se vi è una sensibilizzazione del sistema nervoso in individui con tendinopatie croniche della cuffia dei rotatori (spalla), del gomito, della rotula e del tendine d'Achille.</p>	<p>Sono presenti 537 partecipanti, (49,5%) donne (49,5%) e (50,5%) uomini.</p> <p>La tendinopatia dell'epicondilo laterale del gomito è stata la più studiata (10/16 studi), seguita dalla tendinopatia della spalla (4/16) e tendinopatia patellare (2/16).</p>	<p>È stata eseguita una batteria di Test Quantitativi Sensoriali (QST).</p>	<p>Soglia del dolore pressorio (PPT), la soglia del dolore termico freddo (CPT), soglia del dolore termico caldo (HPT).</p> <p><i>German Research Network on Neuropathic Pain QST.</i></p>	<p>In tutti gli studi sono state riportate soglie di dolore meccanico ridotte, (PPT, iperalgesia meccanica inferita).</p> <p>Per quanto riguarda gli stimoli termici (cioè CPT e HPT), due studi hanno riportato iperalgesia al calore (cioè HPT) nel gomito contro laterale rispetto ai controlli sani. Uno studio ha riportato sia iperalgesia al calore che al freddo (cioè HPT e CPT, rispettivamente) nel gomito contro laterale.</p>
<p><b><i>“Sensory and motor deficits exist on the non-injured side of patients with unilateral tendon pain and disability—implications for central nervous system involvement: a systematic review with meta-analysis”</i></b></p> <p>L J Heales et al. Br J Sports Med. 2014 Oct.</p>	<p>Indagare le prove del coinvolgimento bilaterale del sistema sensoriale e motorio nella tendinopatia unilaterale.</p>	<p>Sono stati inclusi 20 studi riguardanti epicondilalgia laterale (LE), tendinopatia rotulea, tendinopatia del tendine d'Achille e tendinopatia della cuffia dei rotatori.</p> <p>Le dimensioni del campione variavano ampiamente da 19 a 238 partecipanti.</p>	<p>Sono stati considerati in quattro temi chiave relativi ai cambiamenti nei sistemi motori, sensoriali, nocicettivi e anatomici. Inoltre, gli studi su pazienti con LE sono stati sottoposti a metanalisi</p>	<p>Soglia del dolore pressorio (PPT), la soglia del dolore termico freddo (CPT), soglia del dolore termico caldo (HPT),</p>	<p>La metanalisi mostra prove di deficit significativi nel lato controlaterale alla tendinopatia unilaterale nei sistemi sensoriali e motori dei pazienti, includendo soglie di dolore alla pressione e alla temperatura, tempo di reazione e velocità del movimento ridotte. Gli studi esclusi dalla metanalisi indicano che i pazienti con tendinopatia unilaterale mostrano solamente riduzioni della forza di presa sul lato controlaterale alla tendinopatia rispetto ai controlli.</p>
<p><b><i>“Manifestations of Pain Sensitization Across Different Painful Knee Disorders: A Systematic Review Including Meta-analysis and Metaregression”</i></b></p> <p>Danilo De Oliveira Silva et al. Pain Med. 2019.</p>	<p>Questa revisione mira a indagare le manifestazioni di sensibilizzazione del dolore nelle patologie dolorose del ginocchio e a valutare se tali manifestazioni cambiano in risposta al trattamento.</p>	<p>Questa revisione sistematica con metanalisi sintetizza la ricerca sulle manifestazioni di sensibilizzazione al dolore in quattro disturbi dolorosi al ginocchio e include 52 studi: (osteoartrite al ginocchio 39), (dolore patellofemorale 9), (tendinopatia rotulea 3) e (dolore post-meniscectomia 1).</p>	<p>Sono state valutate le soglie del dolore da pressione sia localizzate che remote. Le soglie del dolore da temperatura (al freddo e al calore), sia localizzate che remote. La soglia del dolore elettrico. La sommazione temporale e la modulazione condizionata del dolore</p>	<p>Soglia del dolore pressorio (PPT), la soglia del dolore termico freddo (CPT), soglia del dolore termico caldo (HPT), soglia del dolore elettrico (EPT), somma temporale (TS), modulazione condizionata del dolore (CPM).</p>	<p>La metanalisi fornisce evidenza di sensibilizzazione al dolore nelle persone con osteoartrite al ginocchio (evidenza forte), nelle persone con dolore patellofemorale (evidenza moderata) e nei pazienti sottoposti a meniscectomia (evidenza molto limitata). Tuttavia, invece, esistono evidenze contrastanti nella tendinopatia rotulea.</p>
<p><b><i>“Central pain processing is altered in people with Achilles tendinopathy”</i></b></p> <p>Nefeli Tompra et al. Br J Sports Med. 2016 Aug.</p>	<p>Indagare la presenza di un processo alterato di elaborazione del dolore centrale nella tendinopatia dell'Achille valutando l'effetto di modulazione condizionata del dolore (CPM) in persone con e senza tendinopatia dell'Achille.</p>	<p>In questo studio trasversale hanno partecipato 20 persone con tendinopatia achillea e 23 volontari sani.</p>	<p>La Modulazione Condizionata del Dolore (CPM) è stata valutata tramite il test di pressione a freddo.</p> <p>L'effetto CPM è stato quantificato come la differenza assoluta nella PPT (soglia del dolore da pressione) prima e durante il test di pressione a freddo.</p>	<p>Modulazione condizionata del dolore (CPM).</p> <p>Soglia del dolore pressorio (PPT).</p>	<p>I risultati di questo studio rivelano che individui con tendinopatia achillea modulano il dolore in modo diverso rispetto alle persone sane. Tali differenze sono evidenti in diverse condizioni di dolore cronico e sono state suggerite come contribuenti alla cronicità del dolore. Pertanto, il CPM ridotto come osservato nelle persone con tendinopatia dell'Achille potrebbe favorire il persistere del dolore al tendine</p>

<p><i>“Patellar and Achilles tendinopathies are predominantly peripheral pain states: a blinded case control study of somatosensory and psychological profiles”</i></p> <p>Melanie L Plisinga et al. Br J Sports Med. 2018 Mar.</p>	<p>Confrontare i profili somatosensoriali e psicologici dei partecipanti con tendinopatia cronica al tendine rotuleo (PT) e tendinopatia Achillea (AT) con controlli privi di dolore.</p>	<p>Sono stati reclutati 19 partecipanti con PT e 15 controlli. Sono stati reclutati 30 partecipanti con AT e 11 controlli abbinati per età e sesso</p>	<p>È stata eseguita una completa batteria di Test Quantitativi Sensoriali (QST) presso siti standardizzati del tendine interessato e in modo remoto (gomito laterale), da un valutatore in modalità "blinded". È stato utilizzato il protocollo standardizzato "German Network on Neuropathic Pain" (DFNS).</p>	<p>Soglia di rilevamento del freddo (CDT). Soglia di rilevamento del calore (WDT). Soglia del dolore freddo (CPT). Soglia del dolore da calore (HPT). Soglia di rilevamento meccanico (MDT). Soglia del dolore meccanico (MPT). Sensibilità meccanica al dolore (MPS). Allodinia Meccanica Dinamica (ALL.) Rapporto di liquidazione (WUR). Soglia di rilevamento delle vibrazioni (VDT). Soglia del dolore pressorio (PPT).</p>	<p>La PT e l'AT persistenti sembrano coinvolgere principalmente un processo di sensibilizzazione locale. Sono state trovate poche prove di sensibilizzazione centrale, che è in netto contrasto con i lavori precedenti sulle tendinopatie degli arti superiori. È necessaria cautela nel trarre inferenze a causa del numero relativamente piccolo di partecipanti.</p>
---	---	--	---	---	--

**Tabella 1: Tabella sinottica degli studi.**

### **2.3. Analisi della qualità metodologica degli studi**

Le revisioni sistematiche, con o senza metanalisi, sono state valutate tramite la scala di valutazione AMSTAR 2 mentre lo studio caso-controllo è stato valutato seguendo la scala di valutazione NEWCASTLE-OTTAWA SCALE.

ITEMS AMSTAR 2	“Evidence of Nervous System Sensitization in Commonly Presenting and Persistent Painful Tendinopathies: A Systematic Review” Melanie L Plinsinga et al. J Orthop Sports Phys Ther. 2015 Nov.	“Sensory and motor deficits exist on the non-injured side of patients with unilateral tendon pain and disability—implications for central nervous system involvement: a systematic review with meta-analysis” L J Heales et al. Br J Sports Med. 2014 Oct.	“Manifestations of Pain Sensitization Across Different Painful Knee Disorders: A Systematic Review Including Meta-analysis and Metaregression” Danilo De Oliveira Silva et al. Pain Med. 2019.
1	SI	NO	SI
2	SI, IN PARTE	NO	NO
3	NO	NO	SI
4	SI, IN PARTE	SI, IN PARTE	SI, IN PARTE
5	NO	SI	SI
6	SI	SI	SI
7	NO	NO	SI
8	SI, IN PARTE	SI	SI, IN PARTE
9	INCLUSI SOLO NRSI, NO	NO	SI, IN PARTE
10	NO	NO	NO
11	META-ANALISI NON CONDOTTA	SI	SI
12	META-ANALISI NON CONDOTTA	NO	NO
13	SI	NO	SI
14	SI	SI	SI
15	META-ANALISI NON CONDOTTA	NO	NO
16	NO	NO	NO

**Tabella 2: Valutazione AMSTAR 2**

<b>ITEMS NEWCASTLE-OTTAWA SCALE</b>	<i>“Patellar and Achilles tendinopathies are predominantly peripheral pain states: a blinded case control study of somatosensory and psychological profiles” Melanie L Plisinga et al. Br J Sports Med. 2018 Mar.</i>
<b>1</b>	A
<b>2</b>	A
<b>3</b>	A, CONTROLLI DI COMUNITA’
<b>4</b>	A
<b>5</b>	A
<b>6</b>	A
<b>7</b>	A
<b>8</b>	N

**Tabella 3: Valutazione NEWCASTLE-OTTAWA SCALE**

La “**Tabella 2**” evidenzia come le 3 revisioni sistematiche incluse hanno una affidabilità *bassa*, in quanto è presente *1 punto critico ± punti di debolezza non critici*. Le revisioni sistematiche, quindi, presentano criticità e potrebbero non fornire una sintesi accurata e completa degli studi disponibili che rispondono al quesito di interesse.

La “**Tabella 3**” ci dimostra un’*elevata* affidabilità dello studio, in quanto 7/8 items risultano adeguati.

## Capitolo 3: DISCUSSIONE

### 3.1 Implicazioni per la pratica clinica e la ricerca:

L'elaborato si propone di indagare il ruolo dei processi di sensibilizzazione del sistema nervoso centrale e di neuroplasticità nel dolore associato alle tendinopatie.

La correlazione tra il processo di sensibilizzazione centrale del dolore, i fenomeni di neuroplasticità e le tendinopatie sta diventando sempre più rilevante nella ricerca medica. Gli studi selezionati forniscono una panoramica delle evidenze disponibili e aiutano a trarre conclusioni sulla relazione tra questi fattori.

Di seguito, discuteremo i risultati degli studi menzionati e come contribuiscono alla comprensione dell'argomento.

Questa ricerca fornisce prove a sostegno dei pochi studi presenti in letteratura.

Si evidenzia infatti come la presenza di un'iperalgia meccanica diffusa nelle tendinopatie croniche implichi l'esistenza di una sensibilizzazione del sistema nervoso sottostante come sostenuto da Plisinga et al. (2015).

L'iperalgia meccanica è una condizione in cui il corpo è più sensibile al dolore meccanico. Nelle tendinopatie croniche, l'iperalgia meccanica è diffusa, il che significa che è presente in un'area più ampia del tendine interessato. Questo suggerisce che il dolore non è dovuto solo a un danno locale al tendine, ma anche a un cambiamento nel modo in cui il sistema nervoso centrale elabora il dolore.

Inoltre, la sensibilizzazione centrale sembra essere coinvolta nei deficit sensoriali, con un'elaborazione anomala del dolore. I soggetti con tendinopatia possono presentare una ridotta sensibilità al tatto o una maggiore sensibilità al dolore, tali deficit sono probabilmente causati da una sensibilizzazione centrale, che altera il modo in cui il sistema nervoso centrale elabora le informazioni sensoriali.

La modulazione centrale del dolore (CPM) è la capacità del sistema nervoso centrale di ridurre la percezione del dolore. Nelle persone con tendinopatia, la CPM è ridotta, il che significa che sono meno in grado di modulare il dolore. Questo potrebbe contribuire alla persistenza del dolore nelle tendinopatie, i soggetti con tendinopatia modulano il dolore in modo diverso rispetto ai soggetti sani e tali differenze sono evidenti in diverse condizioni di dolore cronico, sono quindi state suggerite come contribuenti alla cronicità del dolore.

Inoltre, secondo Heales et al. (2014) i deficit nei sistemi sensoriali e motori sono spesso presenti anche nel lato non interessato della tendinopatia e ciò suggerisce un potenziale coinvolgimento del sistema nervoso centrale.

Le implicazioni di queste nozioni per la diagnosi e il trattamento delle tendinopatie sono significative. In primo luogo, è importante considerare la possibilità di una componente centrale nella patogenesi delle tendinopatie.

In secondo luogo, i trattamenti riabilitativi dovrebbero essere mirati a ridurre la sensibilizzazione centrale e a migliorare la CPM. Per quanto concerne le implicazioni per la ricerca, la revisione evidenzia come ulteriori studi sono necessari per comprendere al meglio questi meccanismi e per sviluppare trattamenti efficaci, Sarebbe fondamentale fornire campioni di dimensioni maggiori e con caratteristiche affini dal punto di vista patologico per migliorare gli *outcome* finali.

### **3.2 Limiti dello studio.**

Il processo di ricerca, selezione degli studi, estrazione dei dati e valutazione critica degli studi è stato eseguito individualmente, senza un confronto con ulteriori revisori, incorrendo nel *Single reviewer bias*.

Un limite della revisione è rappresentato dal fatto che è stato parzialmente raggiunto l'obiettivo di valutare l'approccio terapeutico più efficace per la risoluzione della sensibilizzazione del dolore nei soggetti con tendinopatia. Questo è dovuto principalmente alla scarsità di studi scientifici sull'argomento e al fatto che gli articoli inclusi nell'analisi non abbiano fornito dati rilevanti su questo aspetto.

Un ulteriore limite è l'eterogeneità della tipologia di tendinopatia all'interno della mia revisione, che non permette di trarre conclusioni univoche.

È altresì importante sottolineare che l'affidabilità delle revisioni sistematiche all'interno di questa revisione presenta una bassa qualità metodologica.

## **Capitolo 4: CONCLUSIONI**

In conclusione, le evidenze scientifiche suggeriscono che la sensibilizzazione centrale del dolore e i fenomeni di neuroplasticità svolgono un ruolo da tenere in considerazione nelle tendinopatie, questi meccanismi infatti possono contribuire alla persistenza del dolore, alla compromissione della funzione e al peggioramento della qualità della vita dei pazienti. Ulteriori ricerche sono necessarie per comprendere al meglio questi meccanismi e per sviluppare trattamenti efficaci.



## BIBLIOGRAFIA

- (1) Hopkins C, Fu SC, Chua E, Hu X, Rolf C, Mattila VM, Qin L, Yung PS, Chan KM. Critical review on the socio-economic impact of tendinopathy. *Asia Pac J Sports Med Arthrosc Rehabil Technol*. 2016 Apr 22; 4:9-20. doi: 10.1016/j.asmart.2016.01.002. PMID: 29264258; PMCID: PMC5730665.
- (2) Albers IS, Zwerver J, Diercks RL, Dekker JH, Van den Akker-Scheek I. Incidence and prevalence of lower extremity tendinopathy in a Dutch general practice population: a cross sectional study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016 Jan 13; 17:16. doi: 10.1186/s12891-016-0885-2. PMID: 26759254; PMCID: PMC4711046.
- (3) Riel H, Lindstrøm CF, Rathleff MS, Jensen MB, Olesen JL. Prevalence and incidence rate of lower-extremity tendinopathies in a Danish general practice: a registry-based study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2019 May 22;20(1):239. doi: 10.1186/s12891-019-2629-6. PMID: 31113484; PMCID: PMC6530027.
- (4) Linsell L, Dawson J, Zondervan K, Rose P, Randall T, Fitzpatrick R, Carr A. Prevalence and incidence of adults consulting for shoulder conditions in UK primary care; patterns of diagnosis and referral. *Rheumatology (Oxford)*. 2006 Feb;45(2):215-21. doi: 10.1093/rheumatology/kei139. Epub 2005 Nov 1. PMID: 16263781.
- (5) van der Windt DA, Koes BW, de Jong BA, Bouter LM. Shoulder disorders in general practice: incidence, patient characteristics, and management. *Ann Rheum Dis*. 1995 Dec;54(12):959-64. doi: 10.1136/ard.54.12.959. PMID: 8546527; PMCID: PMC1010060.
- (6) Millar NL, Silbernagel KG, Thorborg K, Kirwan PD, Galatz LM, Abrams GD, Murrell GAC, McInnes IB, Rodeo SA. Tendinopathy. *Nat Rev Dis Primers*. 2021 Jan 7;7(1):1. doi: 10.1038/s41572-020-00234-1. Erratum in: *Nat Rev Dis Primers*. 2021 Feb 3;7(1):10. PMID: 33414454.
- (7) Littlewood C, Malliaras P, Bateman M, Stace R, May S, Walters S. The central nervous system--an additional consideration in 'rotator cuff tendinopathy' and a potential basis for understanding response to loaded therapeutic exercise. *Man Ther*. 2013 Dec;18(6):468-72. doi: 10.1016/j.math.2013.07.005. Epub 2013 Aug 6. PMID: 23932100.
- (8) Rio E, Kidgell D, Moseley GL, Gaida J, Docking S, Purdam C, Cook J. Tendon neuroplastic training: changing the way we think about tendon rehabilitation: a narrative review. *Br J Sports Med*. 2016 Feb;50(4):209-15. doi: 10.1136/bjsports-2015-095215. Epub 2015 Sep 25. PMID: 26407586; PMCID: PMC4752665.
- (9) Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-

randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358: j4008. doi: 10.1136/bmj.j4008. PMID: 28935701; PMCID: PMC5833365.

(10) Wells GA, Shea B, O'Connell D, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Assessing the Quality of Nonrandomised Studies in Meta-analyses. Ottawa: Ottawa Hospital Research Institute.

(11) Plinsinga ML, Brink MS, Vicenzino B, van Wilgen CP. Evidence of Nervous System Sensitization in Commonly Presenting and Persistent Painful Tendinopathies: A Systematic Review. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2015 Nov;45(11):864-75. doi: 10.2519/jospt.2015.5895. Epub 2015 Sep 21. PMID: 26390275.

(12) Heales LJ, Lim EC, Hodges PW, Vicenzino B. Sensory and motor deficits exist on the non-injured side of patients with unilateral tendon pain and disability--implications for central nervous system involvement: a systematic review with meta-analysis. *Br J Sports Med*. 2014 Oct;48(19):1400-6. doi: 10.1136/bjsports-2013-092535. Epub 2013 Oct 21. PMID: 24144533.

(13) De Oliveira Silva D, Rathleff MS, Petersen K, Azevedo FM, Barton CJ. Manifestations of Pain Sensitization Across Different Painful Knee Disorders: A Systematic Review Including Meta-analysis and Metaregression. *Pain Med*. 2019 Feb 1;20(2):335-358. doi: 10.1093/pm/pny177. PMID: 30423181.

(14) Tompra N, van Dieën JH, Coppieters MW. Central pain processing is altered in people with Achilles tendinopathy. *Br J Sports Med*. 2016 Aug;50(16):1004-7. doi: 10.1136/bjsports-2015-095476. Epub 2015 Dec 23. PMID: 26701922.

(15) Plinsinga ML, van Wilgen CP, Brink MS, Vuvan V, Stephenson A, Heales LJ, Mellor R, Coombes BK, Vicenzino BT. Patellar and Achilles tendinopathies are predominantly peripheral pain states: a blinded case control study of somatosensory and psychological profiles. *Br J Sports Med*. 2018 Mar;52(5):284-291. doi: 10.1136/bjsports-2016-097163. Epub 2017 Jul 11. PMID: 28698221.

## ALLEGATI

### Allegato n°1

#### AMSTAR 2

#### 1. I quesiti di ricerca e i criteri di inclusione della revisione comprendono gli elementi del PICO?

**Sì**

**No**

Per rispondere **Sì**, devono essere presenti:

- popolazione
- intervento
- gruppo di confronto
- outcome
- durata del follow-up (*opzionale, ma raccomandato*)

#### 2. La revisione sistematica dichiara esplicitamente che i metodi sono stati definiti prima della sua conduzione, motivando tutte le violazioni significative del protocollo?

**Sì**

**Sì, in parte**

**No**

Per rispondere **Sì, in parte**, deve essere riportata la redazione di un protocollo che include tutti i seguenti elementi:

- quesito(i) di ricerca
- strategia di ricerca
- criteri di inclusione/esclusione degli studi
- valutazione del rischio di bias

Per rispondere **Sì**, inoltre il protocollo dovrebbe essere registrato e devono essere specificate:

- una metanalisi/piano di analisi statistiche per la sintesi, se appropriata, e
- una strategia per esplorare le cause di eterogeneità
- una motivazione per ogni violazione dal protocollo

#### 3. Gli autori motivano la scelta del disegno degli studi inclusi nella revisione?

**Sì**

**No**

Per rispondere **Sì**, la revisione deve motivare uno dei seguenti criteri:

- l'inclusione solo di RCT, *oppure*
- l'inclusione solo di NRSI, *oppure*
- l'inclusione sia di RCT che NRSI

#### 4. Gli autori hanno effettuato una ricerca sistematica della letteratura?

- |                                    |  |                                    |
|------------------------------------|--|------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> <b>Sì</b> | <input type="checkbox"/> <b>Sì, in parte</b> | <input type="checkbox"/> <b>No</b> |
|------------------------------------|--|------------------------------------|

Per rispondere **Sì, in parte** devono essere presenti tutti i seguenti elementi:

- la ricerca è stata effettuata in almeno 2 database (rilevanti rispetto al quesito di ricerca)
- vengono riportate le parole chiave e/o la stringa di ricerca
- vengono giustificate le restrizioni applicate alla ricerca (es. lingua)

Per rispondere **Sì**, devono inoltre essere presenti tutti i seguenti elementi:

- sono state analizzate le voci bibliografiche degli studi inclusi
- è stata effettuata una ricerca nei registri di trial
- sono stati consultati esperti del campo
- è stata effettuata, se rilevante, una ricerca nelle fonti di letteratura grigia
- la ricerca bibliografica è stata effettuata entro 24 mesi dal completamento della revisione

#### 5. La selezione degli studi è stata effettuata da almeno due autori in maniera indipendente?

- |                                    |                                    |
|------------------------------------|------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> <b>Sì</b> | <input type="checkbox"/> <b>No</b> |
|------------------------------------|------------------------------------|

Per rispondere **Sì**, deve essere presente uno tra i seguenti metodi:

- almeno due revisori indipendenti erano concordi sulla selezione degli studi eleggibili da includere *oppure*
- due revisori hanno selezionato un campione degli studi eleggibili raggiungendo l'accordo per almeno l'80% degli stessi, mentre i rimanenti sono stati selezionati da un terzo revisore

#### 6. L'estrazione dei dati è stata effettuata da almeno due autori in maniera indipendente?

- |                                    |                                    |
|------------------------------------|------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> <b>Sì</b> | <input type="checkbox"/> <b>No</b> |
|------------------------------------|------------------------------------|

Per rispondere **Sì**, deve essere riportato uno tra i seguenti metodi:

- almeno due revisori hanno raggiunto l'accordo su quali dati estrarre dagli studi inclusi *oppure*
- due revisori hanno estratto i dati da un campione degli studi eleggibili, raggiungendo l'accordo per almeno l'80% degli stessi, mentre i rimanenti sono stati selezionati da un terzo revisore

#### 7. Gli autori forniscono l'elenco degli studi esclusi giustificando le motivazioni?

- |                                    |  |                                    |
|------------------------------------|--|------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> <b>Sì</b> | <input type="checkbox"/> <b>Sì, in parte</b> | <input type="checkbox"/> <b>No</b> |
|------------------------------------|--|------------------------------------|

Per rispondere **Sì, in parte**:

- viene fornito l'elenco di tutti gli studi potenzialmente rilevanti esclusi dalla revisione dopo lettura integrale

Per rispondere **Sì**, inoltre:

- deve essere giustificata l'esclusione di ogni singolo studio potenzialmente rilevante

### 8. Gli autori descrivono con sufficiente livello di dettaglio gli studi inclusi?

- |                                    |  |                                    |
|------------------------------------|--|------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> <b>Sì</b> | <input type="checkbox"/> <b>Sì, in parte</b> | <input type="checkbox"/> <b>No</b> |
|------------------------------------|--|------------------------------------|

Per rispondere **Sì, in parte** devono essere descritti tutti i seguenti elementi:

- popolazione
- interventi
- confronti
- outcome
- disegni di studio

Per rispondere **Sì**, devono inoltre essere presenti tutti i seguenti elementi:

- descrizione dettagliata della popolazione
- descrizione dettagliata dell'intervento (inclusa la dose se rilevante)
- descrizione dettagliata del confronto (inclusa la dose se rilevante)
- descrizione del setting dello studio
- descrizione delle tempistiche di follow-up

### 9. Gli autori hanno utilizzato un metodo adeguato per analizzare il rischio di bias dei singoli studi inclusi nella revisione?

#### RCT

- |                                    |  |                                    |   |
|------------------------------------|--|------------------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> <b>Sì</b> | <input type="checkbox"/> <b>Sì, in parte</b> | <input type="checkbox"/> <b>No</b> | <input type="checkbox"/> <b>Inclusi solo NRSI</b> |
|------------------------------------|--|------------------------------------|---|

Per rispondere **Sì, in parte**, il rischio di bias<sup>1</sup> deve essere stato valutato rispetto a:

- allocazione non occultata, e
- assenza di *blinding* di partecipanti e valutatori degli outcome<sup>2</sup>

Per rispondere **Sì**, inoltre il rischio di bias deve essere analizzato rispetto a:

- sequenza di assegnazione non randomizzata, e
- selezione dei risultati riportati da multiple misurazioni o analisi di un outcome specifico

#### NRSI

- |                                    |  |                                    |  |
|------------------------------------|--|------------------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> <b>Sì</b> | <input type="checkbox"/> <b>Sì, in parte</b> | <input type="checkbox"/> <b>No</b> | <input type="checkbox"/> <b>Inclusi solo RCT</b> |
|------------------------------------|--|------------------------------------|--|

<sup>1</sup> Risk of bias (RoB)

<sup>2</sup> Non necessario per gli outcome oggettivi (es. mortalità per tutte le cause)

Per rispondere **Sì, in parte**, il rischio di bias deve essere analizzato:

- rispetto ai fattori confondenti, *e*
- rispetto al bias di selezione

Per rispondere **Sì**, inoltre il rischio di bias deve essere analizzato rispetto a:

- metodi utilizzati per l'accertamento di esposizioni ed outcome, *e*
- selezione dei risultati riportati da multiple misurazioni o analisi di un outcome specifico

#### 10. Gli autori riportano le fonti di finanziamento degli studi inclusi nella revisione?

- |                                    |                                    |
|------------------------------------|------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> <b>Sì</b> | <input type="checkbox"/> <b>No</b> |
|------------------------------------|------------------------------------|

Per rispondere **Sì**:

- devono essere riportate le fonti di finanziamento dei singoli studi inclusi nella revisione<sup>3</sup>

#### 11. Se è stata condotta una meta-analisi, gli autori hanno utilizzato metodi appropriati per la combinazione statistica dei risultati?

##### RCT

- |                                    |                                    |  |
|------------------------------------|------------------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> <b>Sì</b> | <input type="checkbox"/> <b>No</b> | <input type="checkbox"/> <b>La meta-analisi non è stata condotta</b> |
|------------------------------------|------------------------------------|--|

Per rispondere **Sì** devono essere riportati tutti i seguenti dettagli:

- motivazione della meta-analisi come strumento appropriato per la sintesi dei dati, *e*
- utilizzo di tecniche appropriate per la combinazione pesata degli studi gestendo adeguatamente l'eterogeneità, se presente, *e*
- valutazione delle cause di eterogeneità

##### NRSI

- |                                    |                                    |  |
|------------------------------------|------------------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> <b>Sì</b> | <input type="checkbox"/> <b>No</b> | <input type="checkbox"/> <b>La meta-analisi non è stata condotta</b> |
|------------------------------------|------------------------------------|--|

Per rispondere **Sì** devono essere riportati tutti i seguenti dettagli:

- motivazione della meta-analisi come strumento appropriato per la sintesi dei dati, *e*
- utilizzo di tecniche appropriate per la combinazione pesata degli studi gestendo adeguatamente l'eterogeneità, se presente, *e*
- combinazione statistica delle stime d'effetto e aggiustamento per i fattori confondenti, oppure combinazione di dati grezzi se le stime aggiustate non sono disponibili, *e*
- sintesi delle stime d'effetto separatamente per RCT e NRSI se inclusi entrambi nella revisione

<sup>3</sup> Il punteggio viene assegnato anche nel caso in cui i revisori abbiano indagato questo aspetto anche se gli autori degli studi non lo hanno esplicitamente riportato.

**12. Se è stata condotta una meta-analisi, gli autori analizzano il potenziale impatto del rischio di bias dei singoli studi nei risultati della meta-analisi o nelle altre sintesi delle evidenze?**

**Sì**

**No**

**La meta-analisi non è stata condotta**

Per rispondere Sì:

- sono stati inclusi solo RCT a basso rischio di bias, *oppure*
- se le stime aggregate sono basate su RCT e/o NRSI a rischio di bias variabile, è stato analizzato il possibile impatto del rischio di bias nelle stime cumulative dell'effetto

**13. Gli autori tengono in considerazione il rischio di bias nei singoli studi quando interpretano/discutono i risultati della revisione?**

**Sì**

**No**

Per rispondere Sì:

- sono stati inclusi solo RCT a basso rischio di bias, *oppure*
- se sono stati inclusi RCT o NRSI con moderato o alto rischio di bias, la revisione include una discussione del potenziale impatto sui risultati

**14. Gli autori spiegano e discutono in maniera soddisfacente ogni eterogeneità osservata nei risultati della revisione?**

**Sì**

**No**

Per rispondere Sì:

- nessuna eterogeneità significativa nei risultati, *oppure*
- se è presente eterogeneità sono state indagate le cause e discusso il suo impatto sui risultati della revisione

**15. Se è stata effettuata una meta-analisi, gli autori hanno esplorato adeguatamente il bias di pubblicazione e discusso il potenziale impatto sui risultati della revisione?**

**Sì**

**No**

**La meta-analisi non è stata condotta**

Per rispondere Sì:

- sono stati eseguiti test statistici o utilizzate modalità grafiche per stimare il bias di pubblicazione, discutendone l'eventuale esistenza e il suo impatto

**16. Gli autori hanno riportato ogni fonte potenziale di conflitto di interessi, includendo anche eventuali finanziamenti ricevuti per condurre la revisione?**

**Sì**

**No**

Per rispondere **Sì**, gli autori

riportano di non avere conflitti di interessi, *oppure*

riportano le fonti di finanziamento e le modalità per gestire i potenziali conflitti di interesse

**Allegato n°2**

**NEWCASTLE-OTTAWA SCALE**

**1. Definizione dei casi**

**A.** Adeguato, con validazione indipendente, record linkage o self report.

**N.** Non chiaro.

**2. Rappresentatività dei casi**

**A.** Adeguato: casi consecutivi o serie di casi chiaramente rappresentativi.

**I.** Inadeguato: rischio di bias di selezione.

**N.** Non chiaro: non descrizione della modalità di selezione dei casi.

**3. Selezione dei controlli**

**A.** Adeguato controlli di comunità.

**A.** Adeguato: controlli ospedalieri.

**N.** Non chiaro: non descrizione della modalità di selezione dei controlli.

**4. Definizione dei controlli**

**A.** Adeguato: non presenza di malattia o della misura di esito sconsiderata.

**N.** Non chiaro: non descrizione della fonte dei controlli.

**5. Confrontabilità dei casi e dei controlli sulla base del disegno di studio o dell'analisi**

**A.** Adeguato: aggiustamento per importanti fattori prognostici.

**I.** Inadeguato: aggiustamento non effettuato.

**6. Accertamento dell'esposizione**

**A.** Adeguato: cartelle cliniche, interviste strutturate in cieco rispetto allo stato di caso o Controllo.

**I.** Inadeguato: intervista non in cieco; dati self report scritti.

**N.** Non chiaro: non descrizione della modalità di accertamento dell'esposizione.



## **7. Stesso metodo di accertamento dell'esposizione pe casi e controlli**

A. Adeguato: sì.

I. Inadeguato: no.

## **8) Tasso di non risposta**

A. Adeguato: stesso tasso per entrambi I gruppi.

I. Inadeguato: tassi differenti e no descrizione dei non rispondenti.

N. Non chiaro: tassi di risposta non riportati.

## **RINGRAZIAMENTI**

In primis, vorrei ringraziare la mia famiglia: senza i vostri insegnamenti, la vostra comprensione e il vostro sostegno incondizionato non sarei arrivato fino a qui, questa laurea è anche vostra, frutto del vostro amore e del vostro sacrificio.

Un ringraziamento speciale va a tutti gli amici che sono stati al mio fianco durante tutti questi anni, vi ringrazio di cuore.

Vorrei ringraziare i nostri preziosi Coordinatori, in particolar modo la mia relatrice Prof.ssa Deborah Deseri, per i suoi preziosi consigli e per la sua disponibilità. Grazie per avermi fornito spunti fondamentali nella stesura di questo lavoro e per avermi indirizzato nei momenti di indecisione.

La mia gratitudine va anche a tutti i Tutor che ho avuto in questi tre anni, grazie per avermi guidato durante i miei tirocini formativi e per aver arricchito le mie conoscenze, porterò sempre con me il bagaglio culturale che mi avete trasmesso.