

ALMA MATER STUDIORUM – UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE BIOMEDICHE E NEUROMOTORIE

Corso di Laurea in Fisioterapia

TITOLO DELLA TESI

Gli effetti della terapia manuale del rachide toracico sulla funzionalità degli organi intra-toracici, sub-diaframmatici e pelvici: A Systematic Review and
Meta-analysis

Tesi di Laurea in Fisioterapia Speciale

Presentata da:

Francesco Bergonzoni

Relatore:

Chiar.mo Prof.

Giovanni Villani

I Sessione: 28 novembre 2025

Anno Accademico: 2024/2025

ABSTRACT

Obiettivo: la terapia manuale del rachide toracico, comunemente impiegata per le disfunzioni muscolo-scheletriche, potrebbe esercitare effetti anche sulla regolazione autonomica e sulla funzionalità degli organi intratoracici, sottodiaframmatici e pelvici. Lo scopo di questa revisione sistematica con metanalisi è stato indagare gli effetti della terapia manuale toracica sui parametri funzionali di questi organi, e in questo lavoro di tesi sono stati esposti ed analizzati solo gli outcome relativi al sistema cardiocircolatorio.

Metodi: è stato formulato il quesito “La terapia manuale diretta alla colonna vertebrale toracica può influire sui parametri funzionali di un organo intratoracico, sottodiaframmatico o pelvico?”. Seguendo il modello PICOS è stata condotta una ricerca su PubMed, Cochrane Library, Scopus, Web of Science, CINAHL e ClinicalTrials.gov fino a marzo 2025. Sono stati inclusi studi randomizzati controllati che valutavano l’effetto della terapia manuale toracica rispetto a interventi di controllo o placebo. Il rischio di bias è stato calcolato tramite Rob 2.0 Tool. È stata condotta una metanalisi prendendo come riferimento gli outcome del sistema cardiocircolatorio.

Risultati: sono stati inclusi 24 studi. Le metanalisi non hanno evidenziato differenze statisticamente significative tra gruppo sperimentale e controllo per la maggior parte dei parametri cardiovascolari. Tuttavia, sono emerse variazioni significative nella pulse pressure (PP) e nell’intervallo QT, che potrebbero riflettere una modulazione acuta del tono autonomico indotta dalla stimolazione toracica.

Conclusioni: i risultati indicano che la terapia manuale del rachide toracico può determinare modificazioni transitorie di alcuni parametri cardiaci, pur senza evidenze clinicamente rilevanti. Queste osservazioni rappresentano un dato preliminare di interesse e suggeriscono la necessità di ulteriori studi per chiarire i meccanismi neurofisiologici sottesi e le possibili implicazioni cliniche di tali variazioni.

ABSTRACT

Objective: manual therapy of the thoracic spine, commonly used for musculoskeletal disorders, may also have effects on autonomic regulation and the function of intrathoracic, subdiaphragmatic, and pelvic organs. The purpose of this systematic review with meta-analysis was to investigate the effects of thoracic manual therapy on the functional parameters of these organs, and in this thesis, only the outcomes related to the cardiovascular system were presented and analyzed.

Methods: the question “Can manual therapy directed at the thoracic spine affect the functional parameters of an intrathoracic, subdiaphragmatic, or pelvic organ?” was formulated. Following the PICOS model, a search was conducted on PubMed, Cochrane Library, Scopus, Web of Science, CINAHL, and ClinicalTrials.gov up to March 2025. Randomized controlled trials evaluating the effect of thoracic manual therapy compared to control interventions or placebo were included. The risk of bias was calculated using the Rob 2.0 Tool. A meta-analysis was conducted using cardiovascular system outcomes as a reference.

Results: twenty-four studies were included. The meta-analyses did not show statistically significant differences between the experimental and control groups for most cardiovascular parameters. However, significant variations in pulse pressure (PP) and QT interval emerged, which could reflect acute modulation of autonomic tone induced by thoracic stimulation.

Conclusions: the results indicate that manual therapy of the thoracic spine may cause transient changes in some cardiac parameters, although without clinically relevant evidence. These observations represent preliminary data of interest and suggest the need for further studies to clarify the underlying neurophysiological mechanisms and possible clinical implications of these changes.

INDICE

Sommario

1 INTRODUZIONE	6
1.1 Terapia manuale	6
1.2 Intervento	6
1.3 Obiettivo.....	8
2 MATERIALI E METODI	9
2.1 Criteri di eleggibilità	9
2.2 Fonti di informazione	11
2.3 Strategia di ricerca.....	11
2.4 Processo di selezione.....	11
2.5 Estrazione dati	12
2.6 Valutazione del rischio di bias.....	12
2.7 Strategia per la sintesi dei dati	13
3 RISULTATI.....	14
3.1 PRISMA 2020 flow diagram	14
3.2 Caratteristiche degli studi	15
3.3 Rischio di bias negli studi.....	33
3.4 Metanalisi.....	34
4 DISCUSSIONE.....	46
4.1 Interpretazione dei risultati	46
4.2 Limiti delle evidenze.....	48
4.3 Implicazioni per la clinica e la ricerca.....	49
5 CONCLUSIONI.....	50
6 BIBLIOGRAFIA.....	51
7 ALLEGATI.....	54
Allegato 1: Stringhe di ricerca	54
Allegato 2: Funnel Plot	54

1 INTRODUZIONE

1.1 Terapia manuale

La terapia manuale ortopedica è un'area specializzata della fisioterapia per il trattamento delle condizioni neuro-muscoloscheletriche, basata sul ragionamento clinico, che utilizza approcci terapeutici altamente specializzati, comprendenti tecniche manuali, ed esercizi terapeutici. Essa è guidata dall'evidenza scientifica e clinica disponibile e dalla struttura biopsicosociale di ogni persona trattata¹.

In particolare, la terapia manuale rivolta al rachide comprende diverse tecniche, quali mobilizzazione, manipolazione, tecniche di neurodinamica e tecniche di trattamento sui tessuti molli come massoterapia, trattamento dei trigger points, stretching e tecniche MET. La mobilizzazione prevede che il terapista muova passivamente le articolazioni spinali entro il range di movimento del paziente, utilizzando movimenti lenti e progressivamente più ampi. La manipolazione, invece, è una tecnica passiva in cui il terapista applica un impulso manuale mirato, chiamato thrust, su un'articolazione, al limite o vicino al limite dell'arco di movimento passivo o fisiologico. A differenza di queste due tecniche che sono rivolte all'articolazione, la terapia manuale dei tessuti molli è un approccio terapeutico diretto a muscoli, fasce, tendini e legamenti, per migliorare la mobilità, ridurre il dolore e la tensione attraverso una manipolazione fisica di questi tessuti.

1.2 Intervento

La terapia manuale applicata alla colonna vertebrale è comunemente utilizzata dai fisioterapisti per la gestione dei pazienti con disturbi muscolo-scheletrici di diversa natura, poiché è stata dimostrata la sua efficacia nel miglioramento dell'ampiezza di movimento e della disabilità del paziente. Recenti evidenze suggeriscono che la manipolazione della colonna toracica produca anche cambiamenti neurofisiologici, che possono portare a un significativo miglioramento del dolore².

Si è osservato che la terapia manuale applicata al rachide potrebbe influenzare anche le funzioni di una serie di organi.

Questa teoria segue il modello della convergenza viscero-simpatica, in base alla quale le afferenze nocicettive provenienti dalle strutture viscerali e somatiche convergono su neuroni

spinali condivisi, consentendo complesse interazioni bidirezionali tra i sistemi somatici e viscerali.

Le fibre afferenti viscerali, provenienti dai visceri toracici, addominali e pelvici, decorrono lungo le vie simpatiche, e i loro corpi cellulari risiedono nei gangli delle radici dorsali. Inoltre, le afferenze viscerali e quelle somatiche convergono sulle stesse lamine del corno dorsale del midollo spinale³⁻⁴. Questo schema anatomico spiega come una stimolazione o disfunzione somatica del sistema muscoloscheletrico possa influenzare la funzione viscerale, e viceversa, attraverso i riflessi viscero-somatici e viscero-simpatici⁵. Secondo Bath et al.⁵, per effetto di questi riflessi, può succedere che, per esempio, un input afferente viscerale stimoli gli interneuroni del corno dorsale, che, a sua volta, eccitano i motoneuroni somatici, diretti ai muscoli scheletrici correlati, oltre che le vie simpatiche efferenti, dirette verso i visceri⁵⁻⁶. Inoltre, Tattersall et al.³ hanno dimostrato che gli stimoli nocicettivi viscerali possono sensibilizzare i neuroni del midollo spinale toracico con ampi campi recettivi somatici, suggerendo che disfunzioni viscerali persistenti possono alterare l'elaborazione del dolore somatico e promuovere sindromi di dolore cronico⁴. Questi meccanismi, mediati dalla convergenza delle afferenze viscerali e somatiche sui neuroni spinali e dalla conseguente attivazione delle efferenze simpatiche, possono contribuire al dolore riferito muscoloscheletrico, all'iperalgesia e alla disregolazione autonomica⁷. Per quanto riguarda il dolore riferito muscolo-scheletrico, generalmente la sensazione dolorosa viene trasferita ad aree somatiche, localizzate all'interno del campo metamericco dell'organo interno interessato⁶. Ogni viscere trasmette, infatti, afferenze ad un segmento omologo del midollo spinale, per esempio il cuore e i polmoni sono collegati rispettivamente a T1-T5 e a T1-T6⁵. Tutto ciò ha fornito una base fisiologica per la pubblicazione di Villalta Santos et al.⁸, in cui hanno dimostrato che la manipolazione viscerale, aggiunta alla fisioterapia convenzionale, riduceva significativamente il dolore e la disabilità in soggetti con lombalgia cronica associata a disfunzione viscerale. Queste interazioni anatomiche spiegano anche perché patologie viscerali, come disturbi cardiaci o gastrointestinali, possano produrre sintomi come dolore o rigidità nella regione toracica o dorsale, come nel caso del dolore al dorso in corso di infarto miocardico⁹⁻¹⁰⁻¹¹⁻¹².

In merito alle connessioni somato-viscerali invece diversi studi hanno indagato l'effetto di differenti tecniche di MT sulla funzione degli organi e del SNA. Gli studi di Welch et al.¹³ e Kingston et al.¹⁴ hanno dimostrato che la manipolazione della colonna vertebrale (HVLA) ha provocato una risposta eccitatoria del SNS, in particolare Welch et al.¹³ hanno indagato la

risposta simpatica stimolando la colonna cervicale e toracica. La revisione sistematica di Borges et al.¹⁵ invece ha indagato l'effetto di tecniche osteopatiche su diversi segmenti del rachide, come la manipolazione spinale e la tecnica di rilascio miofasciale, sulla variabilità della frequenza cardiaca, dimostrando come l'osteopatia eserciti un'influenza sul SNA a seconda del sito e del tipo di stimolazione.

Se questa teoria può essere applicata a tutti i segmenti rachidei, è di particolare interesse l'osservazione del fenomeno focalizzato sul rachide dorsale, che potrebbe essere maggiormente implicato in questo scambio bidirezionale di riflessi neurofisiologici. Alcuni autori spiegano questa influenza attraverso il posizionamento anatomico del tronco simpatico e dei gangli paravertebrali. Infatti, dalle radici nervose toraciche si originano, oltre alle fibre somatiche, anche le fibre pre-gangliari viscerali del sistema simpatico. Più precisamente questi neuroni prendono origine dalle radici T1-L2, per poi entrare, attraverso rami comunicanti bianchi, nei gangli della catena simpatica, o gangli paravertebrali, posti lateralmente alla colonna. Qui, alcuni di questi neuroni contraggono sinapsi direttamente con neuroni gangliari, mentre altri risalgono o scendono lungo la catena simpatica per fare sinapsi in altri gangli. Successivamente le fibre post-gangliari proseguono verso i rispettivi organi interni o vasi sanguigni periferici¹⁶⁻⁷⁻¹⁷.

Tale connessione fornisce il razionale neurofisiologico per l'uso della terapia manuale toracica, non solo nel trattamento del dolore muscolo-scheletrico, ma anche come possibile approccio indiretto alla modulazione della funzione viscerale.

1.3 Obiettivo

Negli anni sono state prodotte diverse revisioni che indagano gli effetti della terapia manuale su parametri cardiaci, respiratori e del sistema nervoso autonomo, molte delle quali hanno considerato solo un numero limitato di outcomes riferiti alle funzioni viscerali¹⁴⁻¹⁵⁻¹⁸⁻¹⁹. La presente revisione sistematica si distingue quindi dagli studi precedenti per la numerosità degli effetti considerati, in quanto gli outcome indagati sono tutti i possibili parametri funzionali degli organi intratoracici, sottodiaframmatici e pelvici. Inoltre, le revisioni precedenti includevano studi sul rachide in senso generale o si focalizzavano su singole tecniche¹⁴⁻¹⁵⁻¹⁸. In questo lavoro invece si indaga come intervento, l'applicazione di terapia manuale diretta al rachide toracico, offrendo così una valutazione specifica dell'effetto topografico, e sono state incluse tutte le principali forme di terapia manuale quali manipolazioni, mobilizzazioni, tecniche miofasciali e altre tecniche manuali, permettendo un confronto più ampio tra modalità di trattamento.

Alla luce di quanto emerso, lo scopo di questa revisione sistematica con metanalisi è quello di indagare gli effetti della terapia manuale della colonna toracica sulla funzione degli organi intratoracici, sottodiaframmatici e pelvici.

In particolare, in questa tesi verranno presi in analisi solo gli outcomes riferiti al sistema cardiocircolatorio.

2 MATERIALI E METODI

2.1 Criteri di eleggibilità

Nel quesito di studio sono stati adottati criteri di eleggibilità al fine di determinare l'inclusione ed esclusione degli studi trovati nella revisione, seguendo il modello P.I.C.O.S. (popolazione, intervento, controllo, outcome, studio):

-Popolazione:

- Criteri di inclusione:
 - Soggetti di età maggiore o uguale a 18 anni;
 - Soggetti con thoracic spine pain;
 - Soggetti senza thoracic spine pain;
 - Soggetti con disfunzioni d'organo intratoracico, sottodiaframmatico o pelvico note;
 - Soggetti senza disfunzioni d'organo intratoracico, sottodiaframmatico o pelvico note.
- Criteri di esclusione:
 - Soggetti di età inferiore a 18 anni;
 - Thoracic spine pain associato a dolore al braccio;
 - Pregresse fratture;
 - Pregressi traumi distorsivi al rachide toracico.

-Intervento:

- Criteri di inclusione:
 - Interventi di terapia manuale diretti al rachide toracico;
 - Interventi di terapia manuale rivolti principalmente al rachide toracico ed estesi alle regioni anatomiche delle strutture muscoloscheletriche adiacenti;
 - Interventi di terapia manuale che includono tecniche di manipolazione articolare (esempi: manipolazione HVLA, mobilizzazione, trazione), tecniche sui tessuti molli

(esempi: massaggio, tecniche dei trigger point, stretching muscolare, rilascio miofasciale, tecniche di energia muscolare), tecniche di neurodinamica;

- Trattamento di terapia manuale utilizzato come trattamento singolo o in aggiunta ad un altro trattamento.
- Criteri di esclusione:
 - Interventi di terapia manuale non principalmente diretti al rachide toracico;
 - Interventi di terapia fisica in cui le caratteristiche del trattamento manuale non sono chiare o specificate.

-Controllo:

- Criteri di inclusione:
 - Sham/placebo control;
 - Altri interventi;
 - Nessun intervento;
 - Usual care.
- Criteri di esclusione: /.

-Outcome:

- Outcome primari: tutti i risultati che descrivono un cambiamento nei parametri funzionali correlati all'attività degli organi intratoracici, sottodiaframmatici o pelvici.
Per esempio:
 - Funzione cardiache: Heart rate; Heart rate variability.
 - Funzioni respiratorie: parametri delle funzioni polmonari (FEV₁; FVC; FEV₁/FVC; capacità vitale; volume residuo; capacità polmonare totale e capacità vitale).
 - Stomaco e intestino: valutati outcome come tempo di svuotamento gastrico e tempo di transito intestinale.
- Outcome secondari: tutti i risultati che descrivono i sintomi correlati alle funzioni degli organi descritti negli studi inclusi, come per esempio:
 - Funzioni polmonari: gravità della dispnea valutata dalla scala Medical Research Council (MRC) o dalla Borg scale.
 - Funzione digestiva: gonfiore e dolore addominale valutati utilizzando misure di esito validate riferite dai pazienti (Gastrointestinal Symptom Rating Scale-GSRS).

-Disegno di studio:

- Criteri di inclusione:
 - Randomized-controlled trials;

- Quasi RCT;
- Controlled clinical trial.
- Criteri di esclusione:
 - Reviews;
 - Case studies;
 - Observational studies;
 - Study protocols.

2.2 Fonti di informazione

La ricerca è stata svolta su diverse banche dati scientifiche quali Cochrane Library, Pubmed, Web of Science, CINAHL (Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature), ClinicalTrial.gov e Scopus. La ricerca si è conclusa il 29 marzo 2025. I full-text degli articoli sono stati recuperati grazie al “Sistema Bibliotecario di Ateneo” dell’Università di Bologna “Alma Mater Studiorum”.

2.3 Strategia di ricerca

Sono state esplorate le banche dati con l’utilizzo di una stringa di ricerca strutturata seguendo un approccio di tipo P.I.C.O. con keywords e MeSH terms, formulata con l’utilizzo del vocabolario specifico per ciascun database in lingua inglese, utilizzando: operatori booleani, parentesi tonde, virgolette e troncamento.

KEYWORDS:

- “*Manual Therapy*”
- “*Thoracic Spine*”
- “*Manipulation*”
- “*Spinal mobilization*”
- “*Organ Function*”

Le stringhe di ricerca complete sono state riportate negli allegati.

2.4 Processo di selezione

Tutti gli studi identificati dalla strategia di ricerca sono stati importati su Rayyan²⁰ per l’esclusione dei duplicati e per il monitoraggio del processo di screening. Due revisori

indipendenti hanno esaminato gli articoli in tre fasi: la prima prevedeva la rimozione dei duplicati; la seconda prevedeva lo screening dei titoli e degli abstract per le citazioni rilevanti e possibilmente rilevanti in base ai criteri di inclusione ed esclusione delineati; successivamente nella terza sono state esaminate le citazioni rilevanti utilizzando il testo completo degli articoli. Eventuali disaccordi sono stati risolti con un confronto tra i revisori per raggiungere un consenso, in caso di raggiungimento di consenso è stato richiesto l'intervento di un terzo revisore.

Ulteriori studi sono stati analizzati e aggiunti mediante ricerca cross-reference nei database Pubmed e Cochrane Library, identificati attraverso citazioni e articoli similari.

Gli articoli inclusi in questa revisione sono in lingua inglese, è stato necessario l'utilizzo del traduttore online Deepl per la traduzione in lingua inglese da lingue diverse.

2.5 Estrazione dati

Sono stati estrapolati dagli studi inclusi i dati relativi a:

- Primo autore e anno di pubblicazione
- Numerosità del campione
- Dettagli degli interventi
- Valore dei principali outcome

I dati sono stati raccolti da due revisori e i risultati degli studi e la loro qualità sono stati riassunti in forma tabellare.

2.6 Valutazione del rischio di bias

Il rischio di bias è stato valutato da due revisori utilizzando lo strumento ROB 2.0 tool²¹ per gli studi RCT. Il ROB 2.0 tool rappresenta l'attuale gold-standard nella valutazione del Risk of Bias negli studi RCT. È strutturato in cinque domini, all'interno di ciascuno dei quali si trovano domande chiave che prevedono sempre cinque risposte: "Si", "Probabilmente si", "Probabilmente no", "No", "Informazioni insufficienti". Un algoritmo basato sulla risposta a queste domande genererà un giudizio sullo specifico rischio di bias, che può essere: "Alto", "Non chiaro/Potenziale", "Basso". Il giudizio inerente al rischio complessivo di bias dello studio viene poi attribuito, sempre secondo l'algoritmo dello strumento, tenendo conto della somma e della prevalenza dei vari giudizi espressi nei cinque domini.

Eventuali disaccordi sono stati risolti con un confronto tra i revisori per raggiungere un consenso.

2.7 Strategia per la sintesi dei dati

Per ciascuno studio incluso nelle metanalisi, sono state calcolate le differenze medie standardizzate (SMD) con relativo Errore Standard (SE), utilizzando il metodo di Hedges' g^{22} . Nel caso in cui un articolo riportasse più di un test per la valutazione dello stesso outcome, ciascun test è stato considerato come uno studio distinto²³. Gli studi con disegno cross-over sono stati trattati come confronti appaiati, in accordo con le raccomandazioni del Cochrane Handbook²⁴. Ai fini della metanalisi, la numerosità campionaria di questi studi è stata considerata pari al numero totale di partecipanti, poiché ciascun soggetto ha contribuito con una sola misura, e non è stata raddoppiata per i due periodi del disegno cross-over.

Nel contesto della tesi, sono state condotte ventiquattro meta-analisi distinte: una per ogni outcome clinico di interesse.

In ciascuna metanalisi, l'eterogeneità tra gli studi è stata valutata mediante il test Q di Cochrane, considerando indicativo di eterogeneità un valore di Q significativo ($P < 0.05$). Per stimare la coerenza dei risultati, sono stati inoltre analizzati gli indici Tau-quadrato (τ^2) e la statistica I^2 . L'interpretazione di quest'ultima ha seguito le soglie proposte da Higgins et al. (2023): valori $< 25\%$ indicano bassa eterogeneità; valori tra $25\%-50\%$ moderata eterogeneità; valori tra $50\%-75\%$ suggeriscono un'eterogeneità elevata e valori $> 75\%$ eterogeneità molto elevata²⁵. Poiché l' I^2 deve essere interpretato con cautela in metanalisi di piccole dimensioni, oltre alla stima puntuale sono stati riportati gli intervalli di confidenza al 95% (IC 95%).

L'analisi è stata effettuata utilizzando un modello a effetti casuali con metodo di aggiustamento Knapp-Hartung (HKSJ)²⁶. Per ciascuna metanalisi sono stati inoltre generati i Forest Plot²⁷. La presenza di bias di pubblicazione è stata valutata tramite Funnel Plot con contorno ed il t-test di Egger²⁸.

È stata inoltre eseguita una stratificazione per la variabile popolazione, isolando, quando possibile, i risultati di outcome ottenuti su soggetti con/senza dolore muscolo scheletrico e con/senza disfunzioni o patologie d'organo.

Le possibili alternative erano le seguenti:

- dolore muscolo scheletrico no, disfunzioni o patologie d'organo no (gruppo No/No)
- dolore muscolo scheletrico no, disfunzioni o patologie d'organo sì (gruppo No/Yes)
- dolore muscolo scheletrico sì, disfunzioni o patologie d'organo no (gruppo Yes/No)
- dolore muscolo scheletrico sì, disfunzioni o patologie d'organo sì (gruppo Yes/Yes)

Tutte le analisi sono state condotte con il software R Studio v. 4.5.1²⁹, considerando un livello di significatività statistica fissato pari a $P < 0.05$.

3 RISULTATI

3.1 PRISMA 2020 flow diagram

È stato utilizzato un diagramma di flusso secondo le linee guida del PRISMA 2020 per esplicitare e riassumere le strategie di ricerca, il processo di selezione e quindi le fasi di screening descritte nel capitolo 2. Il diagramma è riportato in fig. 1.

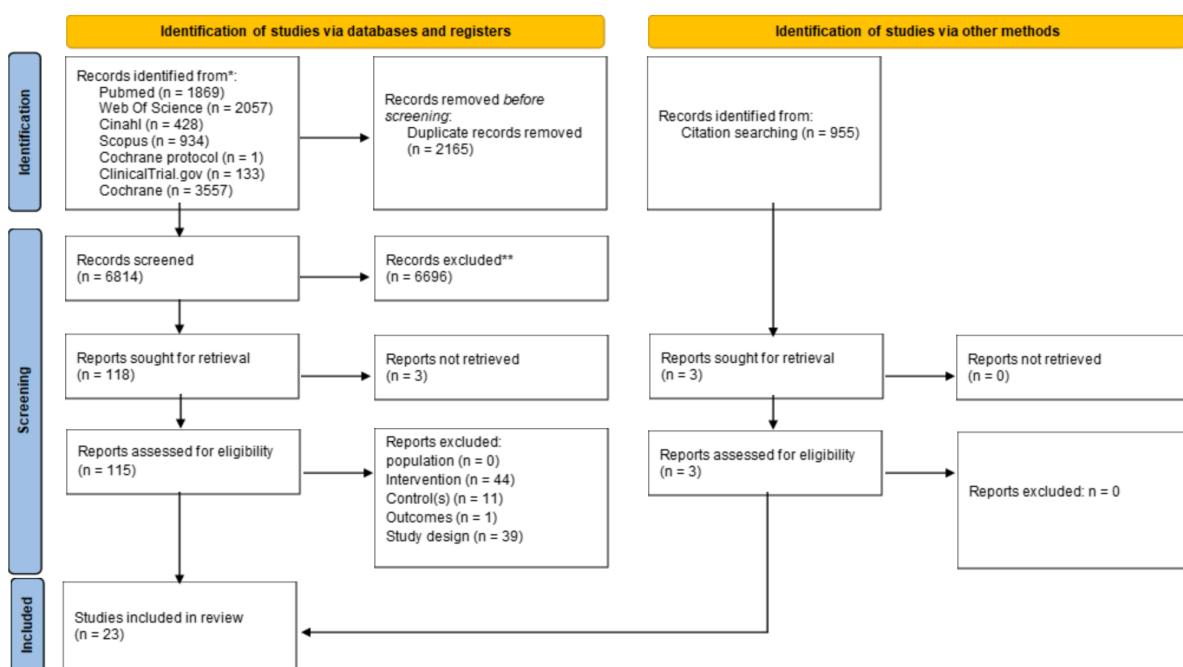


Fig. 1: PRISMA 2020 Flow Diagram. Processo di selezione degli studi

3.2 Caratteristiche degli studi

Tabella 1: Tabella sinottica con le caratteristiche degli studi

Author and year	Method/participant characteristics	Intervention	Outcome measure(s)/ time point	Findings
Araujo 2018	3 groups RCT. 60 healthy participants (57 analyzed) Mean age: 18-40 years old (mean 22.7)	G1: Passive Accessory Intervertebral Mobilization (PAIVM) G2: Unilateral Anteroposterior SLUMP Position G3: Placebo Intervention	Outcomes: -Heart rate variability (HRV): Mean RR Mean HR STD HR SDNN RMSSD RR TRINDEX HF nu LF nu LF/HF Timepoint: -T0 (baseline) -T1 (immediately)	No changes

Budgell B. 2006	2 groups RCT 28 healthy young adults Gender: 23 men and 5 women Mean age: 29 +/- 7	G1: Upper thoracic spinal manipulation G2: sham spinal- manipulation	Outcomes: -Heart rate (HR) (bpm) -HRV: LFab LFn HFab HFn LF/HF Timepoint: -T0 (baseline) -T1 (immediately)	With both the thoracic manipulation and sham procedures, there was a statistically significant (P<.05) decline in HR The thoracic manipulation was accompanied by significant increases in the absolute and normalized LF component of the power spectrum and increase in the LF/HF ratio.
Da Silva 2018	2 groups RCT 90 participant (30 without rotator cuff tendinopathy; 60 with rotator cuff tendinopathy)	G1: Thoracic spinal manipulation G2: Placebo group	Outcomes: -Heart rate (bpm) -Respiratory rate (mn) Timepoint: -T0 (baseline) -T1 (immediately)	No changes

Gender: 58 women
and 32 men

Mean age: 44

El Gendy 2023	2 groups RCT 50 participants non-smoker subject diagnosed with hyperkyphosis Age: 18-25 years old	G1: Thoracic MWM (mobilization with movement) plus standard postural correction exercise G2: Sham MWM plus standard postural correction exercises	Outcomes: -FVC (%) -FEV1 (%) -FEV1/FVC ratio (%) -MVV (%) Timepoint: -T0 (baseline) -T2 (after 4 weeks of treatment)	Thoracic MWM plus postural correction exercise increases FVC, FEV1, MVV, and decreases FEV1/FVC ratio compared to sham MWM plus postural correction exercises in 18–25 years old nonsmoker subjects with hyperkyphosis
Engel 2006	4 groups RCT 20 healthy volunteers non-smokers	G1: Exercise only (treadmill). G2: Manual therapy only (soft tissue therapy with	Outcomes: -FVC Timepoint: -T0 (baseline) -T1 (immediately)	The exercise only group showed a significant decrease in FVC ($P = .002$, generalized linear model [GLM]) and FEV1 readings ($P = .0002$, GLM).

Gender: 7 male and 13 female	spinal and rib manipulation).	The manual therapy only group showed a significant increase in FVC (P = .000, GLM) and FEV1 (P = .001, GLM).
Age: 18-28 years old	G3: Exercise + MT.	The group that received both manual therapy and exercise showed not statistically significant.
	G4: Control group	Participants in the control group showed no change in FVC or FEV1

Engel 2020	3 groups RCT Randomised:144 healthy volunteers (125 analysed)	6 intervention sessions at the rate of 2 per week for 3 weeks	Outcomes: - Forced Vital Capacity FVC (L) - Forced Expiratory Volume in 1 s FEV1 (L)	No changes
	Gender: 62 male and 82 female	G1: Thoracic mobilisation plus exercise (MB)	Timepoint: -T0 (baseline) -T2 (3 weeks after baseline) -T3 (6 weeks after baseline) -T4 (9 weeks after baseline)	
	Age: 50-65 years (58.6 ± 4,3)	G2: Thoracic manipulation plus exercise (MT): HVLA		

MB and MT groups received 10 minutes of soft tissue therapy (effleurage, friction and cross friction) to the muscles of the posterior chest wall associated with the thoracic spine and ribs.

G3: (control group) Exercise only (Ex): walking on an electronic treadmill set at 2% incline for 10 minutes at a comfortable pace;

Joo 2018	2 groups RCT	G1: thoracic spinal manipulation	Outcomes: -FVC (L) -FEV1 (L)	Significant between-group differences were observed in forced vital capacity and forced expiratory
----------	--------------	---	---	--

	36 volunteers with stroke	G2: sham therapy	-FEV1/FVC (%) -MVV (L/min) -RV (L)	volume at 1 second in the TSM group (P<.05).
	Gender: 20 men and 16 women			No significant changes in dependent variables were seen in the sham group
	Mean age: 60,5 +/- 9,40		Timepoint: -T0 (baseline) -T1 (immediately)	
Kovanur Sampath K. 2017	RCT:2 Groups 24 healthy men Age: 18-45 years (mean 27.8 ± 6.2)	G1: Spinal Manipulation (SM) group: a single HVLA thrust at T5 vertebra G2: sham group	Outcomes: - salivary cortisol (µg/dL) - salivary testosterone (pg/mL) - T/C ratio (testosterone/ cortisol) - Oxyhemoglobin concentration (right calf muscle) O2 Hb (µmol/L) - HRV: LF/HF ratio (ECG)	Thoracic SM resulted in an immediate decrease in salivary cortisol concentration and reduced T/C ratio 6 hours after intervention. A pattern of immediate sympathetic excitation was also observed in the SM group. SM did not differentially alter oxyhemoglobin, testosterone, or heart rate variability relative to responses in the sham group.
Kovanur Sampath K. 2021	2 groups randomized cross-over	G1: thoracic spinal manipulation	Outcomes: -Heart variability -Cortisol (nmol/L)	A statistically significant condition by time interaction was found for the T/C ratio (P < .05) and the total

	24 participants with Achilles Tendinopathy	G2: sham treatment	-Testosterone (nmol/L) Timepoint: -T0 (immediately) -T1 (after 5 min) -T2 (after 30 min) -T3 (after 6h)	oxygenation index (P < .05) of calf muscle but not for Achilles tendon (P = .6); No difference was found for heart rate variability (P = .5)
	Gender: 10 male and 14 female			
Küçük 2023	2 groups RCT Randomized: 104 healthy volunteer students Gender: 17 male and 87 female Age: 18 - 22 years (mean 20.2 ± 2.3)	G1: series of thoracic mobilization and manipulation with the addition of diaphragm mobilization techniques. G2: control/sham group: the same manual contact in the same position, but no force or	Outcomes: - PEF Peak Expiratory Flow (L/min) - Forced Vital Capacity FVC (L) - Forced Expiratory Volume in 1 s FEV1 (L) - FEV1/FVC: Tiffeneau Index (%) Timepoints: -T0 (baseline) -T1(immediately to 5 min)	PEF increased in the experimental group after the intervention (p = 0.018) and decreased in the control group (p = 0.002). No significant changes in FVC, FEV1, or FEV1/FVC values.

		manoeuvre was applied		
Minarini 2018	2 groups RCT Randomised: 77 Asymptomatic subjects (73 analysed) Gender: 37 male and 36 female Age: 18-45 years (mean 24.8 ± 4.1)	G1: manipulation group: high-velocity, mid-range, postero-anterior force to the thoracic spine targeting T2-T3/T5-T6/T11-T12 segments during 3 different days in the same week (treatment of T2-T3 during day 1, treatment of T5-T6 during day 2, treatment of T11-T12 during day 3) G2: sham treatment	Outcomes: - Root mean square of successive difference (rMSSD) (ms) Timepoints: -immediately before and immediately post treatments all 3 days (T0 baseline); -T1 day 1 post treatment; -T2 day 2 pre-treatment; -T3 day 2 post treatment; -T4 day 3 pre-treatment; -T5 day 3 post treatment.	The results showed a significant increase in rMSSD values in the intervention group (within-group and between-groups comparison) immediately after the postero-anterior thoracic HVLAT. The control group did not show significant alteration in the sympathetic-parasympathetic activity after the Sham intervention
Mustafaoglu 2019	2 groups RCT 78 male volunteers with back pain	G1: thoracic spinal manipulation	Outcomes: -FVC (L) -FEV1 (L) -PEF (L/s)	No changes

		G2: placebo spinal manipulation	-FEF %25-75 (L/s) -FEV1/FVC (%) -MIP (cm H ₂ O) -MEP (cm H ₂ O)
Mean age: 21,8 +/- 2			
Oliva Pascual-Vaca Á 2017	2 groups RCT 46 partecpants suffering from subclinical renal lithiasis	G1: spinal manipulation of the thoracolumbar junction G2: sham procedure	Outcomes: -pH Timepoint: -T0 (baseline) -T2 (after 30 min)
			No changes
Pessoa MDV 2021	3 groups RCT	G1: Aerobic exercises (AE)	Outcomes: -Mean HR -STD (SDNN) -RMSSD

	48 healthy asymptomatic individuals	G2: AE+PAIVM (passive accessory intervertebral mobilization)	-LF% -LFnu -HF% -HFnu -LF/HF
	Gender: 35 women and 13 men	G3: placebo	
	Age: 20-40 years old (mean 24 +/- 3,8)	Timepoint: -T0 (baseline) -T1 (immediately)	
Picchiottino 2020	2 gropus RCT 51 (41 analyzed) healthy individuals	G1: thoracic spinal manipulation G2: sham manipulation Gender: 19 male and 22 female Mean age: 19,9 +/- 3,5	Outcomes: -HR (bpm) -RRi (ms) -Log HF-HRV (ms2) -HFnu -Log LF-HRV (ms2) -Log LF/HF -Log RMSSD (MS) -Log SDNN (ms) -SBP (mmHg) -MPB (mmHg) -LF-SPB (mm2 Hg) No changes

			Timepoint: -T0 (baseline) -T2 (after 12 min) -T3 (after 24 min) -T4 (after 36 min)	
Rodrigues 2021	RCT 3 groups Randomized: 59 Patients with musculoskeletal pain in different body areas (56 analysed) Gender: 19 male + 37 female Age: >18 years (mean 42.0 ± 14.3)	G1: Spinal Manipulation: HVLA focusing on the upper thoracic spine G2: Myofascial manipulation focusing on the upper thoracic region G3: placebo	Outcomes: Heart rate variability: - Heart rate (bpm) - RMSSD (root mean square standard deviation) (ms) - high-frequency power HF (ms ²) - HF (normalized units) - low-frequency power LF (ms ²) - LF (normalized units) - LF/HF (absolute units) - systolic blood pressure SBP (mmHg) - diastolic blood pressure DBP (mmHg)	Spinal manipulation induced immediate increase of the RMSSD, high-frequency power as compared with pre-intervention evaluation , indicating an improvement in the parasympathetic activity to the heart. Normalized units of low-frequency power (LF) and the LF/HF ratio reduced after the spinal manipulation solely, suggesting a reduction of the sympathetic activity to the heart. No significant changes in blood pressure.
Shin 2016	2 groups RCT	G1: thoracic spinal manipulation	Outcomes: -FVC1	After the intervention, the FVC and FEV1 were significantly increased

	35 healthy participants	-FEV1	in the experimental group (p<0.05). However, the control group showed no difference after the intervention. Differences between the 2 groups in pre- and post-intervention FVC and FEV1 were significant	
	G2: control group	Timepoint: -T0 (baseline) -T1 (timepoint)		
	Age: 20-38 years old (mean 21,9 +/- 3,5)			
Stepnik 2020	RCT 2 groups Randomized: 30 healthy volunteers (analysed) Gender: 30 female Age: 19–46 years (mean 33.4 ± 5.8)	G1: Supine thoracic thrust manipulation + Sternal pump and sternal recoil + Diaphragm stretch in a sitting position G2: placebo group: STT (soft tissue therapy) for the masseter muscle	Outcomes: - Forced Vital Capacity FVC (L) - Forced Expiratory Volume in 1 second FEV1 (L) - Peak Expiratory Flow PEF (L/sec) Timepoints: -T0 baseline -T2 post treatment	G1 showed a significant improvement in PEF (p = 0.001). No significant changes in FVC and FEV1 parameters
Tsui 2023	RCT 2 groups Randomized: 43 patients with a diagnosis of COPD GOLD stage III	12 sessions over 6 weeks (2 sessions per week) G1: chest wall mobilization group	Outcomes: - Maximal inspiratory pressure (MIP) (cmH ₂ O) - maximal expiratory pressure (MEP) (cmH ₂ O)	In the G1, MIP and MEP improved significantly across time as assessed at the post-intervention and 3-month follow-up assessment.

(severe grade of the disease according to the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease spirometric classification) (30 analysed)	(CWMG): lateral flexion of the chest wall (Stretching exercise) + chest wall extension (Stretching exercise) + pectoralis major stretching	Timepoints: -T0 (baseline); -T2 (after treatment); -T3 (after 3 months)
Gender: 30 male	(Stretching exercise) +	
Age: mean 74.97 ±6.29 years	(Thoracic joint mobilization) lateral gliding of the thoracic spine	

G2: control group (CG): lie down in the supine, side lying, and prone positions for approximately 30 min both the CWMG and CG: standardized educational

classes (3 sessions)
+ 15 min of
treadmill walking
exercise (low speed
with SpO₂ ≥88 %
in each session) +
home exercise
program (self-
stretching exercises
involving trunk
extension, rotation,
and side flexion,
and stretching of
the pectoralis
major muscle)

Ward 2012	2 groups randomized crossover trial Randomized: 21 healthy student volunteers (20 analysed)	G1: thoracolumbar chiropractic manipulative therapy (CMT): HVLA (high-velocity/low-amplitude) T12-L1	Outcomes: - exercise heart rate (bpm) Timepoints: -T2 (time at which the participant reaches a blood lactate concentration of 4 mmol/L during the run)	No significant changes
-----------	--	---	---	------------------------

Gender: 10 male +
10 female

Age: 22-35 years
(mean 27.5 ± 3.7)

G2: no CMT
All participants
engaged in a
treadmill graded
exercise test (GXT)
5 minutes after
each week's
baseline condition
(G1 or G2).

Outcome measures
were recorded after
3-minute stages
during a GXT. The
test continued until
the participant
achieved greater
than 8 mmol/L
blood lactate,
which correlates
with maximal to

-T3 (time at which the participant
reaches a blood lactate concentration of
8 mmol/L during the run

			near-maximal exercise effort.	
Ward 2013	RCT 3 groups Randomized: 36 healthy student volunteers Gender: 18 male + 18 female Age: 18-45 years (mean 26.8 ± 4.6)	G1: anterior thoracic manipulation of T1-4 G2: control 1: “no T-spine contact” control G3: control 2: Activator-based placebo manipulation	Outcomes: - systolic blood pressure SBP (mmHg) R - diastolic blood pressure DBP (mmHg) R - systolic blood pressure SBP (mmHg) L - diastolic blood pressure DBP (mmHg) L - pulse pressure (mmHg) - mean arterial pressure (mmHg) - heart rate HR (bpm) - Rate pressure product (mmHg bpm) - Pulse oximetry—right index finger (%) - Pulse oximetry—left index finger (%) - PR interval (ms) - QRS duration (ms) - QT (ms) - QTc (ms)	No changes

Ward 2015	RCT 2 groups Randomized: 50 hypertensive participants Gender: 28 male + 22 female Age: 18 -65 years (mean 45.5 ± 13.9)	G1: supine diversified anterior upper thoracic SMT to the T1–4 segments of the thoracic spine G2: ‘no T-spine contact’ control	Outcomes: - systolic blood pressure SBP (mmHg) R - diastolic blood pressure DBP (mmHg) R - systolic blood pressure SBP (mmHg) L - diastolic blood pressure DBP (mmHg) L - pulse pressure (mmHg) - mean arterial pressure (mmHg) - heart rate HR (bpm) - Rate pressure product (mmHg bpm) - Pulse oximetry—right index finger (%) - Pulse oximetry—left index finger (%) - PR interval (ms) - QRS duration (ms) - QT (ms) - QTc (ms) Timepoints: -T0 (baseline) -T1 (after 1 min) -T1,1 (after 10 min)	Changes in PR interval and QRS duration demonstrated that the atria were transiently less active post- SMT and the ventricles were more active post-SMT, however the changes were clinically minimal.
Zago 2023	2 groups randomized crossover trial	G1: HVLA (high- velocity low- amplitude) technique in	Outcomes: - Heart rate (bpm) - systolic blood pressure SBP (mmHg)	Immediately post-treatment an increase in HR, systolic blood pressure (SBP)

12 male with vertebral hypomobility in cervicothoracic junction and increase in vertebral sensitivity	cervicothoracic junction in prone position	- diastolic blood pressure DBP (mmHg) - skin temperature ST (°C)	and ST was observed, in addition to a reduction in diastolic blood pressure (DBP). Also, 10 min after, a significant reduction in SBP and DBP was observed in the HVLA group when compared to Sham group.
G2: sham technique		Timepoints: -T0 (baseline) -T1 (immediately) -T1,1 (after 10 min)	

Gender: 12 male

Age: 18-35 years
(mean 27.8 ± 5.9)

3.3 Rischio di bias negli studi

Per la valutazione del *risk of bias* degli studi inclusi è stato utilizzato il ROB 2.0. I risultati sono stati rappresentati tramite il grafico con modello a “luci semaforiche” riportato in fig.2.



Fig.2: Grafico a luci semaforiche con i risultati della compilazione dei ROB 2.0 degli studi inclusi

3.4 Metanalisi

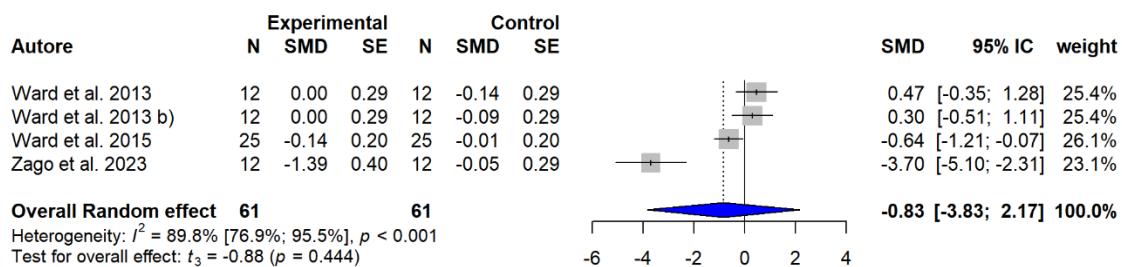
Come anticipato nel capitolo 1, in questo lavoro di tesi sono stati presi in considerazione solo i risultati riferiti al sistema cardiocircolatorio.

3.4.1 Diastolic blood pressure (DBP)

Sono stati inclusi quattro studi (Ward et al. 2013; Ward et al. 2013 b)³⁰; Ward et al. 2015³¹; Zago et al. 2023)³², per un totale di 122 osservazioni, di cui 61 nel gruppo sperimentale e 61 nel gruppo di controllo, relativi alla pressione arteriosa diastolica (DBP).

I risultati hanno evidenziato un'eterogeneità tra gli studi molto alta ($P < 0.001$; $\tau^2 = 4.69$; $I^2 = 89.9\%$ con un IC 95%: [76.9%; 95.5%]). Il Forest plot (Figura 1) non ha rilevato differenze significative tra i gruppi di trattamento ($t = -0.88$; $P = 0.444$). Il Funnel Plot (vedi allegati) e il test di Egger ($\beta = -4.96$; IC 95% = [-16.27; 6.36]; $P = 0.481$) sembrerebbero suggerire l'assenza di bias di pubblicazione, pur con i limiti derivanti dal numero ridotto di studi considerati.

Figura 1. Forest Plot per la differenza di DBP



Ogni quadrato rappresenta la stima puntuale dell'effetto per ciascuno studio (Standardized Mean Difference, SMD) con il relativo intervallo di confidenza al 95% (IC 95%). Le dimensioni dei quadrati sono proporzionali al peso (weight) attribuito a ciascuno studio nel modello. Il diamante in basso indica l'effetto complessivo combinato della meta-analisi. I quadrati (studi) e il diamante (effetto complessivo) posizionati a sinistra della linea centrale indicano un effetto favorevole al gruppo sperimentale, mentre quelli a destra indicano un effetto favorevole al gruppo di controllo. Se il 95% IC degli studi o il diamante attraversano la linea centrale, il risultato non è statisticamente significativo.

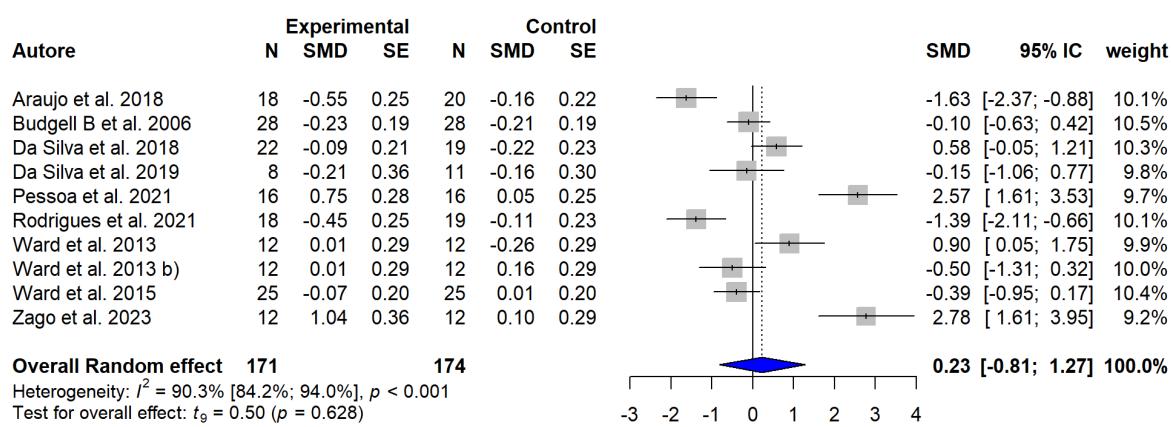
3.4.2 Heart rate (bpm)

Sono stati presi in considerazione dieci studi (Araujo et al. 2018³³, Budgell B. et al. 2006³⁴, Da Silva et al. 2018³⁵, Da Silva et al. 2019, Pessoa MDV et al. 2021³⁶, Rodrigues et al. 2021³⁷, Ward et al. 2012³⁸, Ward et al. 2013³⁰, Ward et al. 2015³¹, Zago et al. 2023³²), per un totale di

345 osservazioni (171 sperimentali, 174 controllo), focalizzati sulla frequenza cardiaca (Heart rate).

L'eterogeneità tra gli studi è risultata molto elevata ($P < 0.001$; $\tau^2 = 1.96$; $I^2 = 90.3\%$ con un IC 95%: [84.2%; 94.0%]). Il Forest plot (Figura 2) non ha rivelato differenze significative tra i gruppi ($t = 0.50$; $P = 0.628$). Sia il Funnel Plot (vedi allegati) che il test di Egger ($\beta = 6.20$; IC 95% = [-1.85; 14.25]; $P = 0.169$) non indicano la presenza di bias di pubblicazione, sebbene il numero ridotto di studi costituisca un limite.

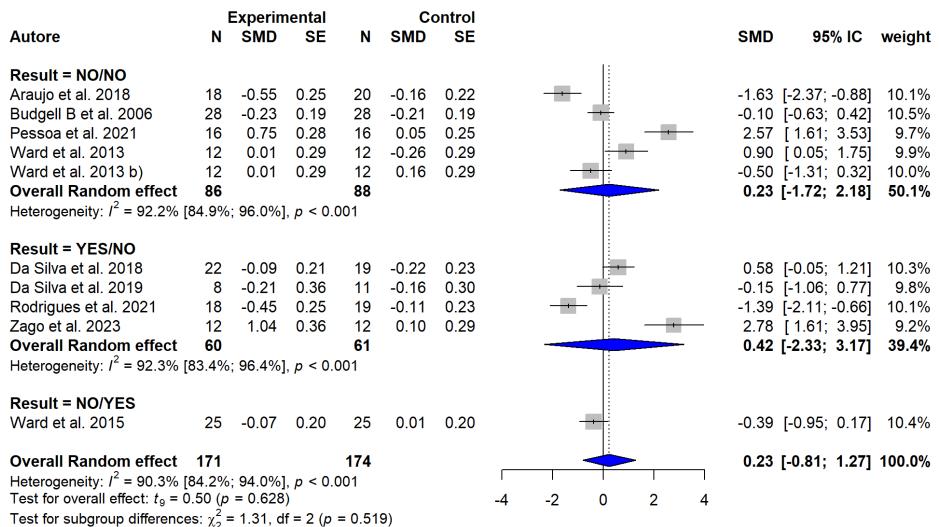
Figura 2. Forest Plot per la differenza di Heart rate



Stratificazione

L'analisi stratificata per la variabile "Population" ha incluso 5 studi nel sottogruppo NO/NO, 4 studi nel sottogruppo YES/NO e 1 studio nel sottogruppo NO/YES. Nei sottogruppi NO/NO (SMD = 0.23; IC 95% = [-1.72; 2.18]; $P = 0.754$) e YES/NO (SMD = 0.42; IC 95% = [-2.33; 3.17]; $P = 0.640$) non sono emerse differenze statisticamente significative tra i gruppi, mentre il singolo studio del sottogruppo NO/YES ha mostrato un effetto non significativo a favore del controllo (SMD = -0.39; IC 95% = [-0.95; 0.17]; $P = 0.202$). Il test per le differenze tra sottogruppi non ha evidenziato differenze statisticamente significative ($Q = 1.31$; $P = 0.519$). L'eterogeneità è risultata molto elevata in tutti i sottogruppi ($I^2 = 92.2\%$ per NO/NO e $I^2 = 92.3\%$ per YES/NO), indicando un'elevata variabilità tra gli studi inclusi.

Figura 2b. Forest Plot per la differenza di Heart rate stratificata

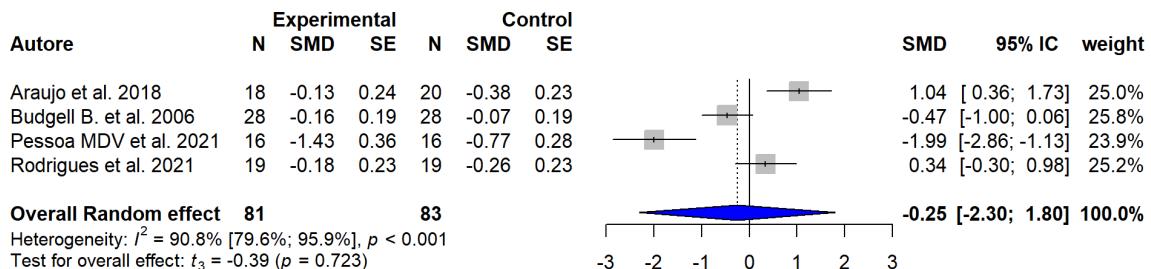


3.4.3 Heart Variability - HF

Quattro studi (Araujo et al. 2018³³, Budgell B. et al. 2006³⁴, Pessoa MDV et al. 2021³⁶, Rodrigues et al. 2021³⁷), con 164 osservazioni totali (81 gruppo sperimentale, 81 gruppo controllo), sono stati inclusi relativi alla HF. I risultati evidenziano una significativa eterogeneità tra i dati ($P < 0.001$; $\tau^2 = 1.51$; $I^2 = 90.8\%$ con un IC 95%: [79.6%; 95.9%]).

Il Forest plot (Figura 3) non ha mostrato differenze statisticamente significative tra i due gruppi ($t = -0.39$; $P = 0.723$). Il Funnel Plot (vedi allegati) e il test di Egger ($\beta = -5.57$; IC 95% = [-27.75; 16.62]; $P = 0.671$) confermerebbero l'assenza di bias di pubblicazione, nonostante il limitato numero di studi.

Figura 3. Forest Plot per la differenza di HF

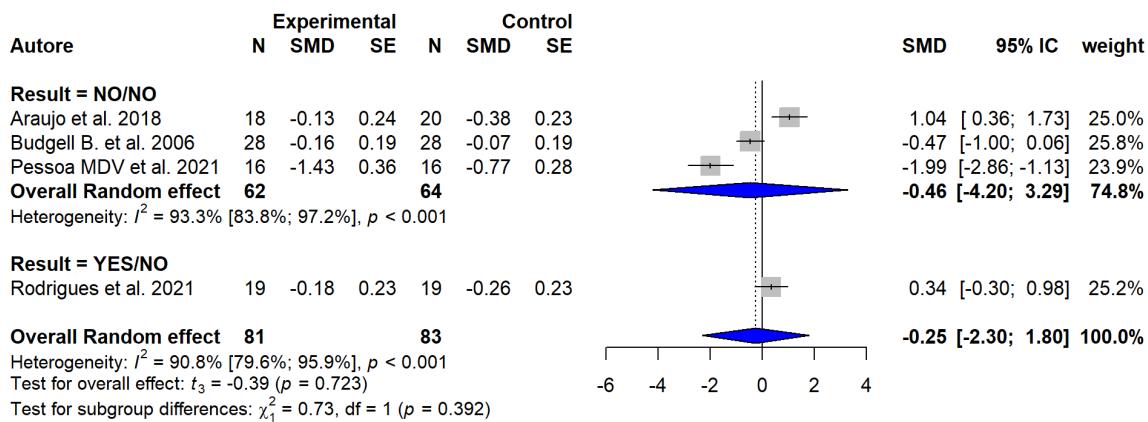


Stratificazione

L'analisi stratificata per la variabile "Population" ha incluso 3 studi nel sottogruppo NO/NO e 1 studio nel sottogruppo YES/NO. Nel sottogruppo NO/NO l'effetto complessivo non è risultato statisticamente significativo ($SMD = -0.46$; IC 95% = [-4.20; 3.29]; $P = 0.636$), indicando un'elevata incertezza delle stime. Anche nel sottogruppo YES/NO non sono emerse

differenze significative tra i gruppi ($SMD = 0.34$; IC 95% = [-0.30; 0.98]; $P = 0.374$). Il test per le differenze tra sottogruppi non ha evidenziato effetti statisticamente significativi ($Q = 0.73$; $P = 0.392$). L'eterogeneità è risultata molto elevata nel sottogruppo NO/NO ($I^2 = 93.3\%$), suggerendo una notevole variabilità tra gli studi, mentre non è stata stimata nel sottogruppo YES/NO composto da un solo studio.

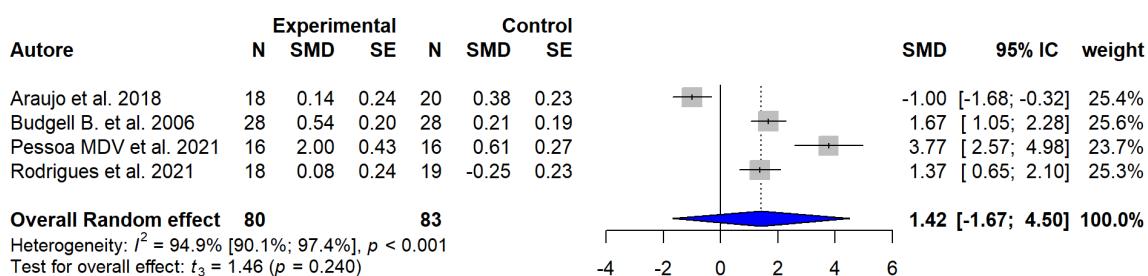
Figura 3b. Forest Plot per la differenza di HF stratificato



3.4.4 Heart Variability - LF

Sono stati analizzati quattro studi (Araujo et al. 2018³³, Budgell B. et al. 2006³⁴, Pessoa MDV et al. 2021³⁶, Rodrigues et al. 2021³⁷), con un totale di 163 osservazioni (80 nel gruppo sperimentale e 83 nel controllo), riferiti a LF. L'analisi ha rilevato una marcata eterogeneità tra i lavori ($P < 0.001$; $\tau^2 = 3.53$; $I^2 = 94.9\%$ con un IC 95%: [90.1%; 97.4%]). Il Forest plot (Figura 4) non ha mostrato differenze significative tra i gruppi ($t = 1.46$; $P = 0.240$). Il Funnel Plot (vedi allegati) e il test di Egger ($\beta = 9.22$; IC 95% = [-11.3; 29.74]; $P = 0.471$) hanno escluso bias di pubblicazione, pur tenendo conto delle limitazioni dovute al numero ridotto di studi.

Figura 4. Forest Plot per la differenza di LF



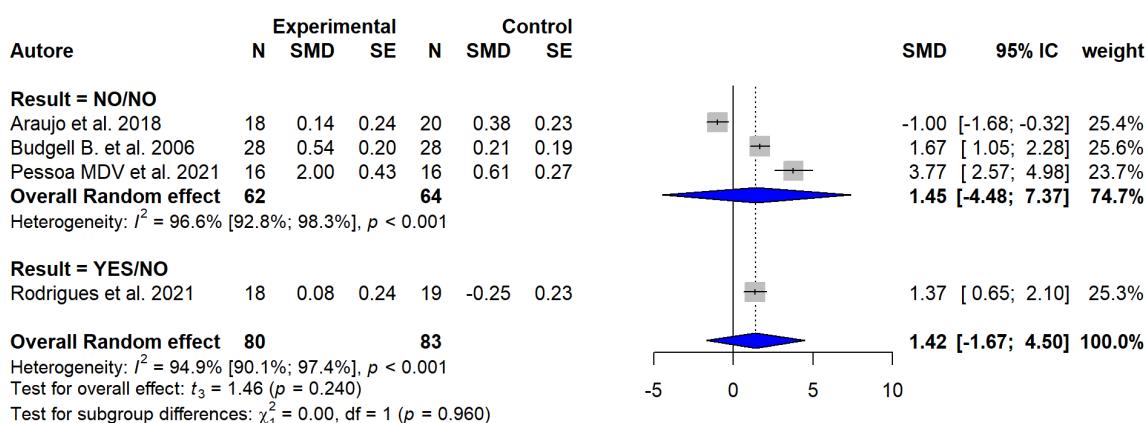
Stratificazione

L'analisi stratificata per la variabile "Population" ha incluso un totale di 4 studi, di cui 3 appartenenti al sottogruppo NO/NO ed uno appartenente al sottogruppo YES/NO. Nel sottogruppo NO/NO ($n = 3$) il modello a effetti casuali ha mostrato un effetto positivo di entità moderata, ma non statisticamente significativo ($SMD = 1.45$; IC 95% = [-4.48; 7.37]; $P = 0.371$).

Nel sottogruppo YES/NO ($n = 1$) l'effetto stimato è risultato positivo e statisticamente significativo ($SMD = 1.37$; IC 95% = [0.65; 2.10]; $P=0.034$), ma tale risultato deriva da un singolo studio e va pertanto interpretato con cautela.

Il confronto tra sottogruppi non ha evidenziato differenze significative ($Q = 0.00$; $P = 0.960$), suggerendo che la condizione Population non influisce in modo sostanziale sulla direzione e sull'ampiezza dell'effetto osservato. L'eterogeneità è risultata molto elevata nel sottogruppo NO/NO ($I^2 = 96.6\%$), suggerendo una notevole variabilità tra gli studi, mentre non è stata stimata nel sottogruppo YES/NO composto da un solo studio.

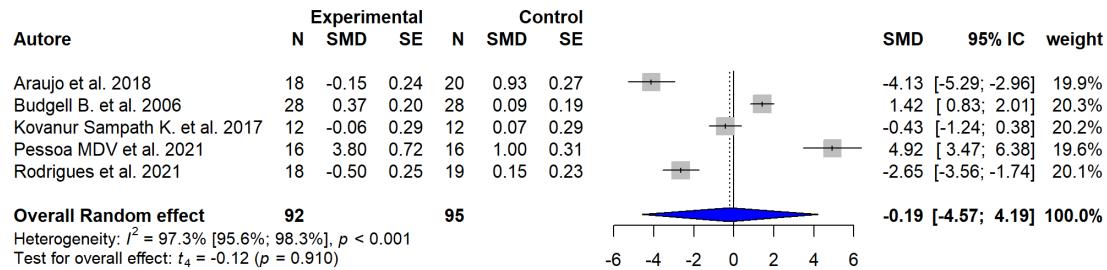
Figura 4b. Forest Plot per la differenza di LF stratificato



3.4.5 Heart rate variability: LF/HF

L'analisi comprende cinque studi (Araujo et al. 2018³³, Budgell B. et al. 2006³⁴, Kovanur Sampath K. Et al. 2017³⁹, Rodrigues et al. 2021³⁷), per un totale di 187 osservazioni (92 sperimentali, 95 controllo), riguardanti il rapporto LF/HF. È stata riscontrata un'alta eterogeneità tra gli studi ($P < 0.001$; $\tau^2 = 4.69$; $I^2 = 97.3\%$ con un IC 95%: [95.6%; 98.3%]). Il Forest plot (5) non ha evidenziato differenze statisticamente significative ($t = -0.12$; $P = 0.910$). Sia il Funnel Plot (vedi allegati) che il test di Egger ($\beta = -3.47$; IC 95% = [-28.81; 16.86]; $P = 0.759$) suggeriscono l'assenza di bias di pubblicazione, nonostante il numero limitato di studi.

Figura 5. Forest Plot per la differenza di LF/HF



Stratificazione

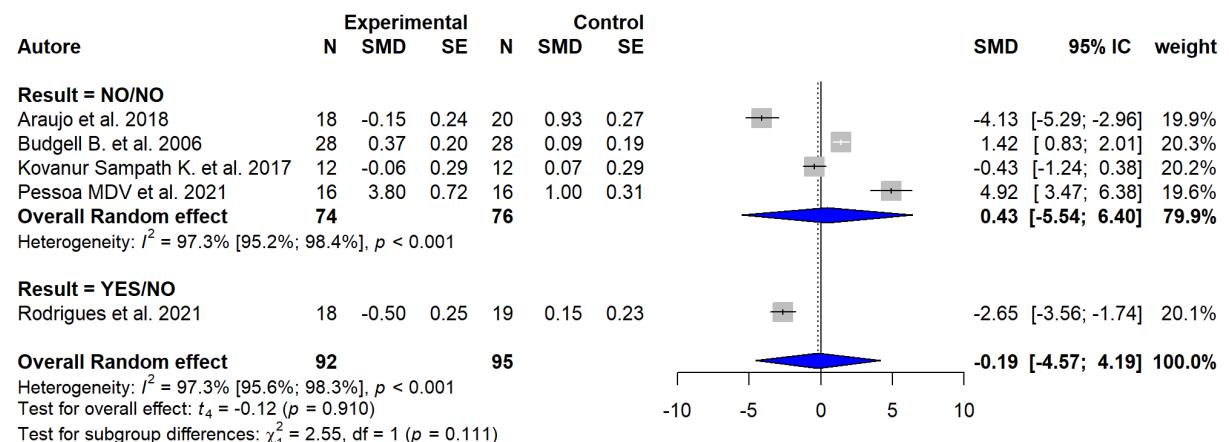
L'analisi stratificata per la variabile "Population" ha incluso complessivamente cinque studi, per un totale di 187 osservazioni (92 nel gruppo sperimentale e 95 nel controllo).

Nel sottogruppo NO/NO ($n = 4$) il modello a effetti casuali ha evidenziato un effetto positivo di entità contenuta e non statisticamente significativo (SMD = 0.43; IC 95% = [-5.54; 6.40]; $P = 0.829$), accompagnato da un'elevata eterogeneità tra gli studi ($I^2 = 97.3\%$). Nel sottogruppo YES/NO ($n = 1$) è stato osservato un effetto negativo di ampia entità e statisticamente significativo (SMD = -2.65; IC 95% = [-3.56; -1.74]; $P = 0.005$), sebbene tale stima derivi da un singolo studio e debba pertanto essere interpretata con cautela.

Il confronto tra sottogruppi non ha evidenziato differenze significative tra le due categorie ($Q = 2.55$; $P = 0.111$), condizione Population non modifichi in modo sostanziale la direzione o l'ampiezza dell'effetto osservato.

Nel complesso, l'analisi ha evidenziato un'elevata eterogeneità complessiva ($I^2 = 97.3\%$), indicativa di una notevole variabilità delle stime tra gli studi inclusi.

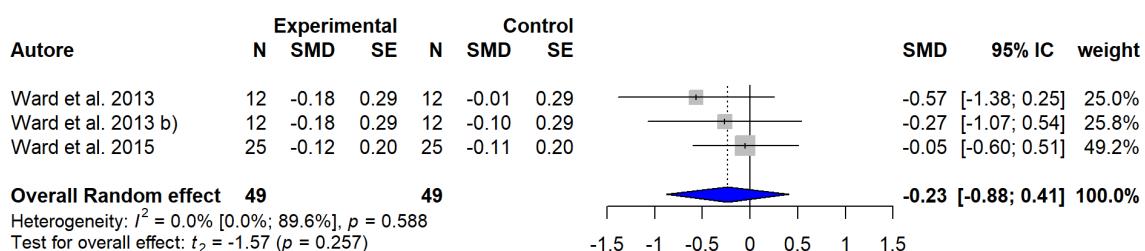
Figura 5b. Forest Plot per la differenza di LF/HF stratificato



3.4.6 Mean Arterial Pressure

Tre studi (Ward et al. 2013³⁰, Ward et al. 2013 b, Ward et al. 2015³¹), con complessive 98 osservazioni (49 gruppo sperimentale, 49 gruppo controllo), sono stati inclusi in relazione alla pressione arteriosa media (mean arterial pressure). I dati non hanno mostrato eterogeneità ($P=0.588$; $\tau^2=0.02$; $I^2=0\%$ con un IC 95%: [0%; 89.6%]). Il Forest plot (Figura 6) non ha rilevato differenze significative tra i gruppi ($t=-1.57$; $P=0.257$). Inoltre, il Funnel Plot (vedi allegati) e il test di Egger ($\beta=-2.84$; IC 95% = [-5.73; 0.06]; $P=0.306$) hanno escluso la presenza di bias di pubblicazione, pur con i limiti dovuti al basso numero di studi.

Figura 6. Forest Plot per la differenza di Mean Arterial Pressure

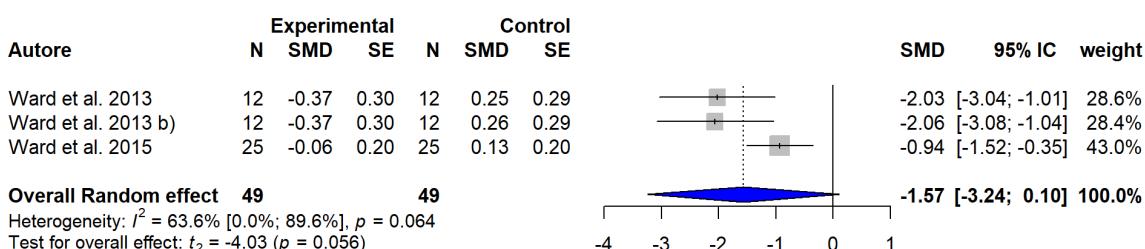


3.4.7 PR Interval

Sono stati inclusi tre studi (Ward et al. 2013³⁰, Ward et al. 2013 b, Ward et al. 2015³¹), con 98 osservazioni in totale (49 sperimentali, 49 controllo), riguardanti il PR interval.

I risultati non evidenziano eterogeneità significativa tra gli studi ($P=0.064$; $\tau^2=0.27$; $I^2=63.6\%$ con un IC 95%: [0%; 89.6%]). Il Forest plot (Figura 7) non ha rilevato differenze significative tra i due gruppi ($t=-4.03$; $P=0.056$). Pur tenendo conto della limitata numerosità degli studi, sia il Funnel Plot (vedi allegati) che il test di Egger ($\beta=-5.04$; IC 95% = [-5.13; -4.94]; $P=0.006$) sembrerebbero indicare la presenza di bias di pubblicazione.

Figura 7. Forest Plot per la differenza di PR Interval

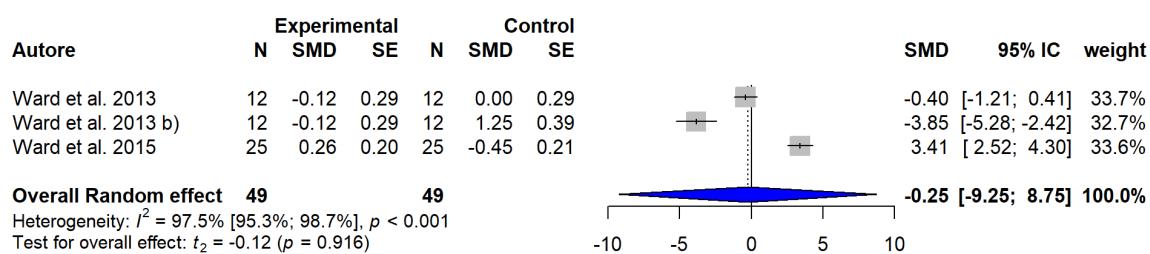


3.4.8 Pulse oximetry-left index finger

L'analisi comprende tre studi (Ward et al. 2013³⁰, Ward et al. 2013 b, Ward et al. 2015³¹), con un totale di 98 osservazioni (49 nel gruppo sperimentale, 49 nel controllo), focalizzati sulla Pulse oximetry-left index finger.

È stata rilevata un'elevata eterogeneità tra gli studi ($P < 0.001$; $\tau^2 = 12.65$; $I^2 = 97.5\%$ con un IC 95%: [95.3%; 98.7%]). Il Forest plot (Figura 8) non ha mostrato differenze significative ($t = -0.12$; $P = 0.916$). Pur tenendo conto della limitata numerosità degli studi, il Funnel Plot (vedi allegati) sembra indicare l'assenza di bias di pubblicazione, risultato confermato anche dal test di Egger ($\beta = -14.06$; IC 95% = [-51.13; 23.01]; $P = 0.593$).

Figura 8. Forest Plot per la differenza di Pulse oximetry-left index finger

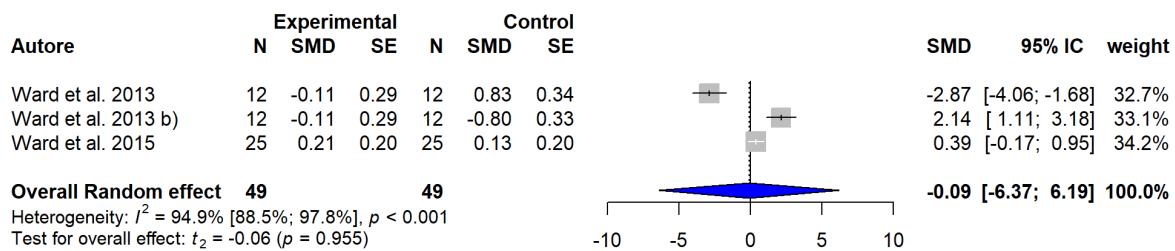


3.4.9 Pulse oximetry-right index finger

Sono stati presi in esame tre studi (Ward et al. 2013³⁰, Ward et al. 2013 b, Ward et al. 2015³¹), per un totale di 98 osservazioni, con 49 nel gruppo sperimentale e 49 nel controllo, relativi alla Pulse oximetry-right index finger.

L'analisi ha evidenziato un'eterogeneità molto elevata tra gli studi ($P < 0.001$; $\tau^2 = 6.02$; $I^2 = 94.9\%$ con un IC 95%: [88.5%; 97.8%]). Il Forest plot (Figura 9) non ha mostrato differenze significative ($t = -0.06$; $P = 0.955$). Il Funnel Plot (vedi allegati) e il test di Egger ($\beta = -3.29$; IC 95% = [-23.74; 17.16]; $P = 0.806$) escluderebbero la presenza di bias di pubblicazione.

Figura 9. Forest Plot per la differenza di Pulse oximetry-right index finger

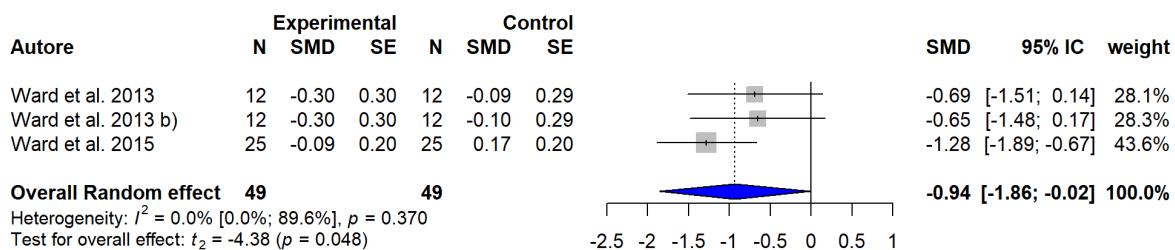


3.4.10 Pulse pressure

Tre studi (Ward et al. 2013³⁰, Ward et al. 2013 b, Ward et al. 2015³¹), con 98 osservazioni totali (49 sperimentali, 49 controllo), sono stati inclusi riguardo alla pulse pressure (mmHg).

I risultati non evidenziano presenza di eterogeneità significativa ($P = 0.369$; $\tau^2 = 0.05$; $I^2 = 0\%$ con un IC 95%: [0%; 89.6%]). Il Forest plot (Figura 10) mostrato la presenza di una differenza significativa tra i due gruppi ($t = -4.38$; $P = 0.048$), con il gruppo sperimentale con una pulse pressure significativamente più bassa rispetto al gruppo di controllo. Inoltre, il Funnel Plot (vedi allegati) e il test di Egger ($\beta = 5.58$; IC 95% = [5.06; 6.1]; $P = 0.030$) evidenziano bias di pubblicazione.

Figura 10. Forest Plot per la differenza di Pulse pressure

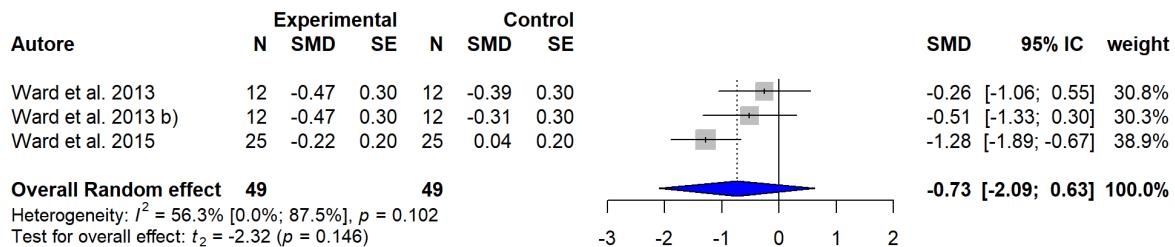


3.4.11 QRS duration

Sono stati analizzati tre studi (Ward et al. 2013³⁰, Ward et al. 2013 b, Ward et al. 2015³¹), con complessive 98 osservazioni (49 sperimentali, 49 controllo), focalizzati su QRS duration.

Non è stata rilevata la presenza di eterogeneità significativa tra gli studi ($P = 0.102$; $\tau^2 = 0.17$; $I^2 = 56.3\%$ con un IC 95%: [0%; 87.5%]). Il Forest plot (Figura 11) non ha evidenziato differenze significative ($t = -2.32$; $P = 0.147$). Il Funnel Plot (vedi allegati) e il test di Egger ($\beta = 8.8$; IC 95% = [4.38; 13.22]; $P = 0.159$) escludono la presenza di bias di pubblicazione.

Figura 11. Forest Plot per la differenza di QRS

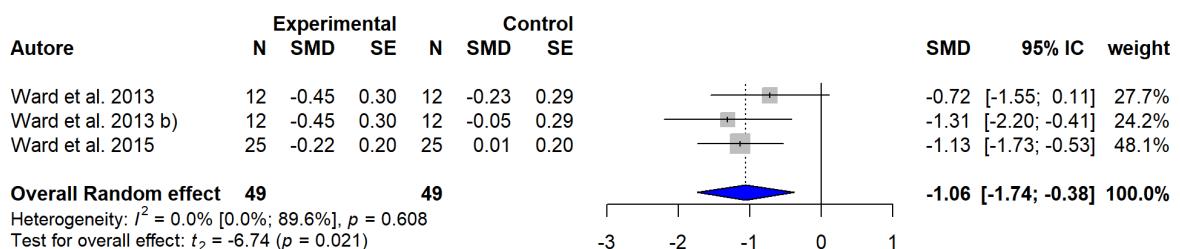


3.4.12 QT- interval

Tre studi (Ward et al. 2013³⁰, Ward et al. 2013 b, Ward et al. 2015³¹), con 98 osservazioni totali (49 sperimentali, 49 controllo), sono stati presi in esame relativamente a QT- interval.

L'analisi non ha mostrato eterogeneità tra gli studi ($P = 0.608$; $\tau^2 = 0.03$; $I^2 = 0\%$ con un IC 95%: [0%; 89.6%]). Il Forest plot (Figura 12) ha individuato la presenza di una differenza significativa tra i due gruppi ($t = -6.74$; $P = 0.021$). Il Funnel Plot (vedi allegati) e il test di Egger ($\beta = 0.49$; IC 95% = [-5.77; 6.75]; $P = 0.903$) hanno escluso bias di pubblicazione.

Figura 12. Forest Plot per la differenza di QT- interval

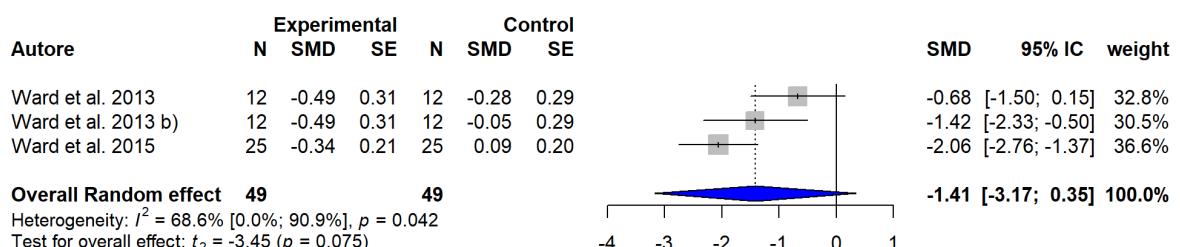


3.4.13 QTc

Sono stati inclusi tre studi (Ward et al. 2013³⁰, Ward et al. 2013 b, Ward et al. 2015³¹), con un totale di 98 osservazioni (49 gruppo sperimentale, 49 controllo), relativi a QTc.

L'eterogeneità tra gli studi è risultata elevata ($P = 0.042$; $\tau^2 = 0.33$; $I^2 = 68.6\%$ con un IC 95%: [0%; 90.9%]). Il Forest plot (Figura 13) non ha mostrato differenze significative ($t = -0.62$; $P = 0.578$). Sia il Funnel Plot (vedi allegati) che il test di Egger ($\beta = 8.58$; IC 95% = [-10.41; 27.58]; $P = 0.538$) indicano assenza di bias di pubblicazione.

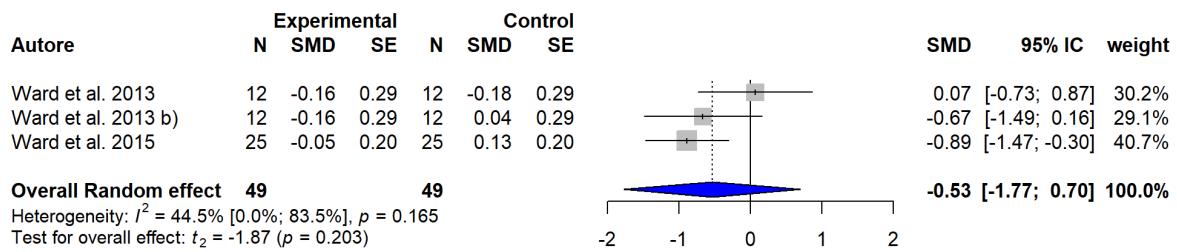
Figura 13. Forest Plot per la differenza di QTc



3.4.14 Rate pressure product

Tre studi (Ward et al. 2013³⁰, Ward et al. 2013 b, Ward et al. 2015³¹), con 98 osservazioni in totale (49 sperimentali, 49 controllo), sono stati analizzati in relazione a Rate pressure product. I risultati indicano omogeneità tra gli studi ($P = 0.165$; $\tau^2 = 0.13$; $I^2 = 44.5\%$ con un IC 95%: [0%; 83.5%]). Il Forest plot (Figura 14) non ha rilevato differenze significative ($t = -1.87$; $P = 0.203$). L’analisi del Funnel Plot (vedi allegati) e i risultati del test di Egger ($\beta = 4.72$; IC 95% = [-4.73; 14.16]; $P = 0.502$) non hanno evidenziato bias di pubblicazione.

Figura 14. Forest Plot per la differenza di Rate pressure product

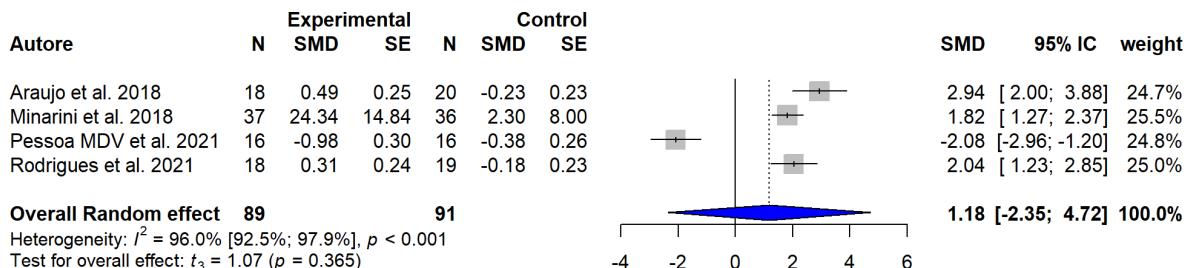


3.4.15 RMSSD

Sono stati inclusi quattro studi (Araujo et al. 2018³³, Minarini et al. 2018⁴⁰, Pessoa MDV et al. 2021³⁶, Rodrigues et al. 2021³⁷), con un totale di 180 osservazioni (89 gruppo sperimentale, 91 gruppo controllo), focalizzati su RMSSD.

È stata rilevata un’eterogeneità molto elevata ($P < 0.001$; $\tau^2 = 4.71$; $I^2 = 96\%$ con un IC 95%: [92.5%; 97.9%]). Il Forest plot (Figura 15) non ha mostrato differenze significative ($t = 1.07$; $P = 0.365$). Dall’analisi del Funnel Plot (vedi allegati) e del test di Egger ($\beta = -4.79$; IC 95% = [-31; 21.42]; $P = 0.755$) non emergono indicazioni di bias di pubblicazione.

Figura 15. Forest Plot per la differenza di RMSSD



Stratificazione

L’analisi stratificata per la variabile “Population” ha incluso complessivamente quattro studi, per un totale di 180 osservazioni (89 nel gruppo sperimentale e 91 nel controllo).

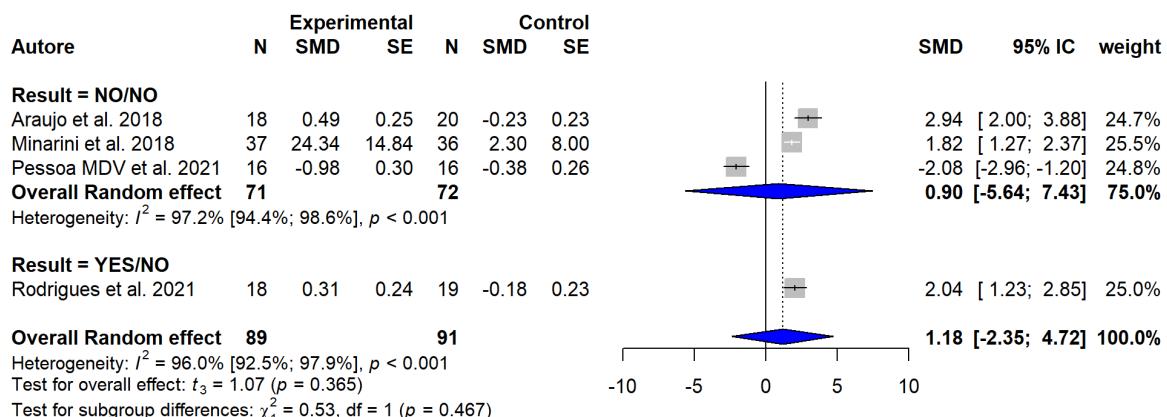
Nel sottogruppo YES/NO ($n = 1$) il modello a effetti casuali ha mostrato un effetto positivo di ampia entità e statisticamente significativo ($SMD = 2.04$; IC 95% = [1.23; 2.85]; $P = 0.016$).

Nel sottogruppo NO/NO ($n = 3$) l'effetto stimato è risultato positivo, ma non statisticamente significativo ($SMD = 0.89$; IC 95% = [-5.64; 7.43]; $P = 0.597$), accompagnato da un'elevata eterogeneità tra gli studi ($I^2 = 97.2\%$).

Il confronto tra sottogruppi non ha evidenziato differenze significative ($Q = 0.53$; $P = 0.467$), suggerendo che la condizione Population non modifichi in modo sostanziale la direzione o l'entità dell'effetto osservato.

Nel complesso, i risultati indicano un'elevata variabilità delle stime tra gli studi inclusi e l'assenza di un effetto complessivo statisticamente significativo ($SMD = 1.18$; IC 95% = [-2.35; 4.72]; $P = 0.365$).

Figure 15b. Forest Plot per la differenza di RMSSD stratificata

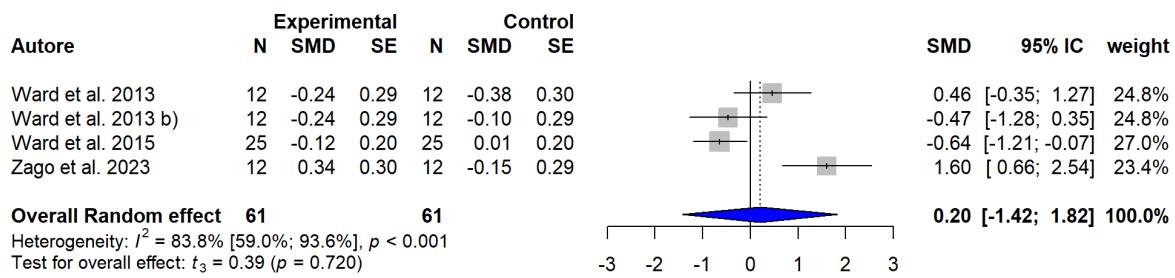


3.4.16 SBP

Sono stati inclusi quattro studi (Ward et al. 2013³⁰, Ward et al. 2013 b, Ward et al. 2015³¹, Zago et al. 2023³²), per un totale di 122 osservazioni (61 sperimentali, 61 controllo), riguardanti la pressione sistolica arteriosa (SBP).

È stata riscontrata un'eterogeneità molto elevata tra gli studi ($P < 0.001$; $\tau^2 = 0.86$; $I^2 = 83.8\%$ con un IC 95%: [59%; 93.6%]). Il Forest plot (16) non ha evidenziato differenze significative tra i gruppi ($t = 0.39$; $P = 0.719$). Il Funnel Plot (vedi allegati) e il test di Egger ($\beta = 9.09$; IC 95% = [0.28; 17.91]; $P = 0.181$) non evidenziano la presenza di bias di pubblicazione.

Figura 16. Forest Plot per la differenza di SBP

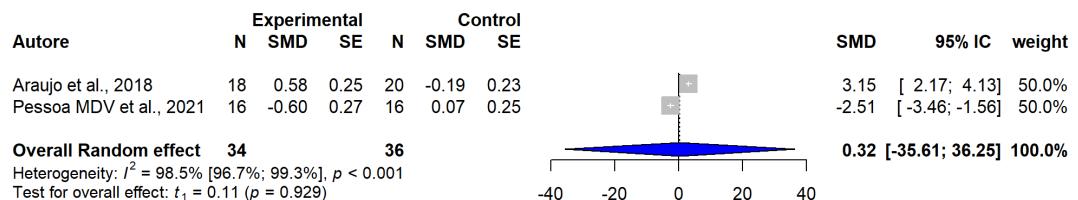


3.4.17 SDNN

Due studi (Araujo et al. 2018³³, Pessoa MDV et al. 2021³⁶), con un totale di 137 osservazioni (71 sperimentali, 66 controllo), sono stati analizzati relativamente a SDNN.

L'analisi ha mostrato un'alta eterogeneità tra i dati ($P < 0.001$; $\tau^2 = 15.52$; $I^2 = 98.5\%$ con un IC 95%: [96.7%; 99.3%]). Il Forest plot (Figura 17) non ha mostrato differenze significative ($t = 0.11$; $P = 0.929$). L'analisi del Funnel Plot (vedi allegati) non evidenzia la presenza di bias di pubblicazione; tuttavia, il numero limitato di studi inclusi non consente di eseguire il test di Egger per confermare tale osservazione.

Figure 17. Forest Plot per la differenza di SDNN



4 DISCUSSIONE

4.1 Interpretazione dei risultati

La presente revisione sistematica con metanalisi aveva l'obiettivo di indagare gli effetti della terapia manuale diretta al rachide toracico sulla funzionalità degli organi intratoracici, sottodiaframmatici e pelvici, ed in questo lavoro di tesi sono stati presi in considerazione solo i risultati riferiti al sistema cardiocircolatorio.

I risultati ottenuti mostrano che, nel complesso, la terapia manuale toracica non determina variazioni statisticamente significative nei principali parametri cardiovascolari e di variabilità della frequenza cardiaca rispetto ai gruppi di controllo.

In alcuni casi, come per la pulse pressure (PP) e per il QT interval, sono emersi risultati statisticamente significativi, ma tali evidenze derivano da un numero estremamente ridotto di studi e devono pertanto essere interpretate con cautela.

La pulse pressure (pressione del polso) è definita come la differenza aritmetica tra la pressione arteriosa sistolica (SBP) e quella diastolica (DBP)⁴¹:

$$PP = SBP - DBP$$

Dal punto di vista fisiologico, la PP riflette la combinazione tra il volume di eiezione ventricolare (stroke volume) e la compliance del sistema arterioso. Quando la compliance diminuisce (es. per invecchiamento, rigidità arteriale), la PP tende ad aumentare⁴².

Dal punto di vista clinico, una PP elevata è sempre più riconosciuta come un fattore di rischio per eventi cardiovascolari, in particolare nelle persone anziane o con rigidità arteriosa.

La riduzione osservata della PP dopo terapia manuale toracica potrebbe riflettere un effetto modulante sul sistema simpatico, con conseguente riduzione del tono vascolare e miglioramento della compliance arteriosa.

L'intervallo QT, misurato su un elettrocardiogramma (ECG) dal momento d'inizio del complesso QRS fino alla fine dell'onda T, rappresenta il tempo totale della depolarizzazione e della ripolarizzazione ventricolare⁴³.

Poiché questo intervallo varia con la frequenza cardiaca, si utilizza spesso la versione corretta per la frequenza (QTc) per confronti più attendibili⁴⁴.

Dal punto di vista clinico, una QT prolungata è associata a un rischio aumentato di aritmie ventricolari maligne e di morte cardiaca improvvisa.

Quindi, una diminuzione del QT dopo manipolazione toracica può suggerire una transitoria attivazione simpatica o una riduzione del tono vagale, con aumento della velocità di conduzione e ripolarizzazione ventricolare, fenomeno coerente con quanto osservato in diversi studi (ad esempio Welch et al.¹³ e Budgell et al.³⁴), che hanno documentato un effetto eccitatorio acuto del sistema simpatico dopo HVLA toraciche.

Le metanalisi condotte su variabili quali frequenza cardiaca (HR), pressione arteriosa sistolica e diastolica (SBP e DBP), pressione arteriosa media (MAP), variabilità della frequenza cardiaca

(HF, LF, LF/HF, RMSSD, SDNN) e indici elettrocardiografici (PR, QRS, QT e QTc) non hanno evidenziato differenze significative tra i gruppi sperimentali e di controllo.

L'elevata eterogeneità riscontrata nella maggior parte delle metanalisi ($I^2 > 75\%$ nella quasi totalità delle analisi) suggerisce una considerevole variabilità metodologica e clinica tra gli studi inclusi, che limita la solidità delle conclusioni.

Questi risultati indicano che, sulla base delle evidenze attuali, non è possibile affermare con certezza che la terapia manuale del rachide toracico abbia effetti clinicamente rilevanti sul sistema cardiovascolare. Tuttavia, alcuni studi singoli hanno osservato modificazioni acute della variabilità cardiaca e di alcuni parametri emodinamici, suggerendo un possibile effetto transitorio di modulazione neurovegetativa.

Dal punto di vista fisiologico, ciò potrebbe essere coerente con il razionale teorico dei riflessi viscero-somatici e somato-viscerali, secondo i quali una stimolazione meccanica delle articolazioni toraciche può influenzare il sistema nervoso autonomo attraverso le connessioni simpatiche paravertebrali.

Tuttavia, l'entità e la durata di tali risposte sembrano modeste e non sufficientemente consistenti da produrre effetti sistemicamente misurabili sugli outcome cardiovascolari.

In sintesi, la letteratura disponibile evidenzia che, se un effetto della terapia manuale toracica sul sistema cardiocircolatorio esiste, ma è probabilmente di natura acuta, transitoria e necessita di ulteriori approfondimenti in relazione alla specificità delle tecniche applicate del campione.

4.2 Limiti delle evidenze

Le evidenze incluse in questa revisione presentano diversi limiti che ne riducono la forza complessiva. In primo luogo, la maggior parte degli studi ha coinvolto campioni di piccole dimensioni e soggetti prevalentemente sani o asintomatici, limitando la generalizzabilità dei risultati a popolazioni cliniche con reali disfunzioni cardiovascolari o viscerali.

Inoltre, l'elevata eterogeneità metodologica rappresenta un ulteriore limite: le tecniche di terapia manuale impiegate (manipolazioni HVLA, mobilizzazioni, tecniche miofasciali, etc.) variano notevolmente per modalità, intensità, durata e segmenti trattati. Anche gli outcome misurati differiscono ampiamente tra gli studi, con tempi di follow-up che vanno da misurazioni immediate fino a poche ore post-intervento, rendendo difficile confrontare gli effetti.

Un altro aspetto critico riguarda la qualità metodologica degli studi, che, come mostrato dalla valutazione del rischio di bias (ROB 2.0), risulta complessivamente moderata o bassa. Nove studi hanno riscontrato un alto rischio di bias, otto hanno riscontrato un medio rischio di bias e solo cinque hanno riscontrato un basso rischio.

La ricerca bibliografica è stata condotta solo su studi pubblicati in lingua inglese e italiana, con il rischio di escludere articoli rilevanti in altre lingue.

Il numero di studi inclusi in questa revisione è medio-basso, in particolare per alcuni outcome specifici come pulse pressure e QT interval, per i quali sono stati identificati solo tre studi randomizzati controllati. Tale ridotta numerosità limita la potenza statistica delle analisi meta-analitiche, aumenta l'incertezza delle stime e impedisce l'esecuzione di analisi di sensibilità. Inoltre, con un numero così ristretto di studi, anche la valutazione del publication bias risulta poco affidabile. Di conseguenza, i risultati devono essere interpretati con cautela, poiché le evidenze disponibili non sono ancora sufficienti per trarre conclusioni definitive sull'efficacia della terapia manuale toracica sugli outcome cardiovascolari.

4.3 Implicazioni per la clinica e la ricerca

Dal punto di vista clinico, i risultati di questa revisione non supportano l'utilizzo della terapia manuale toracica per scopi terapeutici su specifiche patologie del sistema cardiocircolatorio, ma d'altro canto lo scopo della revisione era primariamente quello di evidenziare le possibili connessioni tra rachide toracico e visceri in termini di modifiche dei relativi parametri fisiologici e tramite una stratificazione dei risultati mettere in evidenza eventuali modifiche positive su di una popolazione con patologia. Tuttavia, la possibilità che la terapia manuale toracica possa modulare, anche in modo transitorio, l'attività del sistema nervoso autonomo, apre prospettive di interesse per contesti specifici, come la riabilitazione cardio-respiratoria o la gestione del dolore cronico.

Dal punto di vista della ricerca, è auspicabile che futuri studi siano condotti su popolazioni cliniche con disfunzioni cardiovascolari o respiratorie note, con campioni di dimensioni adeguate e protocolli di intervento standardizzati. Sarà inoltre importante includere follow-up più lunghi per verificare la durata degli effetti e utilizzare strumenti di misurazione omogenei per permettere confronti più affidabili.

5 CONCLUSIONI

La presente revisione sistematica con metanalisi aveva l’obiettivo di indagare gli effetti della terapia manuale del rachide toracico sulla funzionalità degli organi intratoracici, sottodiaframmatici e pelvici, ed in questo lavoro di tesi sono stati discussi i risultati riferiti al sistema cardiocircolatorio.

Dall’analisi dei dati disponibili emerge che la terapia manuale toracica non produce effetti statisticamente significativi né clinicamente rilevanti sui principali parametri cardiovascolari, quali frequenza cardiaca, pressione arteriosa, variabilità della frequenza cardiaca e indici elettrocardiografici. Nonostante alcuni studi abbiano evidenziato modificazioni acute della funzione autonomica, tali effetti risultano transitori, di modesta entità e non confermati in modo consistente dalle metanalisi.

L’elevata eterogeneità tra gli studi inclusi, la limitata numerosità dei campioni e la prevalenza di popolazioni sane riducono la forza delle evidenze disponibili. Ciò suggerisce che, allo stato attuale, non è possibile trarre conclusioni definitive sull’efficacia della terapia manuale toracica nel modulare la funzione cardiocircolatoria.

Tuttavia, il razionale neurofisiologico che contempla le interconnessioni tra sistema muscoloscheletrico e sistema nervoso autonomo in questo tipo di trattamento resta di grande interesse clinico e scientifico. Le variazioni osservate in alcuni parametri cardiaci (PP e QT) rappresentano un dato preliminare di interesse, che potrebbe costituire la base per futuri studi volti ad approfondire i meccanismi fisiologici sottesi. È plausibile ipotizzare che, in contesti specifici o in soggetti con alterazioni funzionali del sistema autonomo, l’intervento manuale possa indurre risposte benefiche che meritano di essere ulteriormente approfondite.

In prospettiva, saranno necessari studi randomizzati controllati di maggiore qualità metodologica, con campioni più ampi, protocolli di trattamento standardizzati e follow-up prolungati, per valutare sia gli effetti immediati che quelli a lungo termine.

6 BIBLIOGRAFIA

1. OMPT Definition. <https://www.ifompt.org/About+IFOMPT/OMPT+Definition.html>.
2. McDevitt, A., Young, J., Mintken, P. & Cleland, J. Regional interdependence and manual therapy directed at the thoracic spine. *J. Man. Manip. Ther.* 23, 139–146 (2015).
3. Tattersall, J. E., Cervero, F. & Lumb, B. M. Effects of reversible spinalization on the visceral input to viscerosomatic neurons in the lower thoracic spinal cord of the cat. *J. Neurophysiol.* 56, 785–796 (1986).
4. Schott, G. D. Visceral afferents: their contribution to ‘sympathetic dependent’ pain. *Brain J. Neurol.* 117 (Pt 2), 397–413 (1994).
5. Bath, M. & Owens, J. Physiology, Viscerosomatic Reflexes. in StatPearls [Internet] (StatPearls Publishing, 2023).
6. Referred muscle pain/hyperalgesia and central sensitisation. <http://medicaljournals.se/jrm/content/abstract/10.1080/16501960310010205> doi:10.1080/16501960310010205.
7. Purves, D. et al. The Sympathetic Division of the Visceral Motor System. in *Neuroscience*. 2nd edition (Sinauer Associates, 2001).
8. Villalta Santos, L. et al. Active Visceral Manipulation Associated With Conventional Physiotherapy in People With Chronic Low Back Pain and Visceral Dysfunction: A Preliminary, Randomized, Controlled, Double-Blind Clinical Trial. *J. Chiropr. Med.* 18, 79–89 (2019).
9. Ph. D. Heick, J. D. & Ph. D. Lazaro, R. Goodman and Snyder’s Differential Diagnosis for Physical Therapists: Screening for Referral. (Elsevier Science Health Science, St. Louis, Missouri, 2023).
10. Herlitz, J., Bång, A., Karlson, B. W. & Hartford, M. Is there a gender difference in aetiology of chest pain and symptoms associated with acute myocardial infarction? *Eur. J. Emerg. Med. Off. J. Eur. Soc. Emerg. Med.* 6, 311–315 (1999).
11. Løvlien, M., Schei, B. & Gjengedal, E. Are there gender differences related to symptoms of acute myocardial infarction? A Norwegian perspective. *Prog. Cardiovasc. Nurs.* 21, 14–19 (2006).
12. Rome IV Criteria. Rome Foundation <https://theromefoundation.org/rome-iv/rome-iv-criteria/>.

13. Welch, A. & Boone, R. Sympathetic and parasympathetic responses to specific diversified adjustments to chiropractic vertebral subluxations of the cervical and thoracic spine. *J. Chiropr. Med.* 7, 86–93 (2008).
14. Kingston, L., Claydon, L. & Tumilty, S. The effects of spinal mobilizations on the sympathetic nervous system: a systematic review. *Man. Ther.* 19, 281–287 (2014).
15. Borges, B. L. A., Bortolazzo, G. L. & Neto, H. P. Effects of spinal manipulation and myofascial techniques on heart rate variability: A systematic review. *J. Bodyw. Mov. Ther.* 22, 203–208 (2018).
16. Kapandji (2018), *Anatoma Funzionale, Testa e Rachide* (VII Edizione). Cap.1 p.40. vol. 3.
17. Kattar, N. & Flowers, T. Anatomy, Head and Neck, Sympathetic Chain. in *StatPearls* (StatPearls Publishing, Treasure Island (FL), 2025).
18. Kovanur Sampath, K. et al. Effectiveness of spinal manipulation in influencing the autonomic nervous system - a systematic review and meta-analysis. *J. Man. Manip. Ther.* 32, 10–27.
19. Roh, J.-A., Kim, K.-I. & Jung, H.-J. The efficacy of manual therapy for chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review. *PLoS ONE* 16, e0251291 (2021).
20. Ouzzani, M., Hammady, H., Fedorowicz, Z. & Elmagarmid, A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst. Rev.* 5, 210 (2016).
21. RoB 2: A revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials | Cochrane Bias. <https://methods.cochrane.org/bias/resources/rob-2-revised-cochrane-risk-bias-tool-randomized-trials>.
22. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions | Cochrane. <https://www.cochrane.org/authors/handbooks-and-manuals/handbook>.
23. Front Matter. in *Introduction to Meta-Analysis* i–xxix (John Wiley & Sons, Ltd, 2009). doi:10.1002/9780470743386.fmatter.
24. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (current version) | Cochrane. <https://www.cochrane.org/authors/handbooks-and-manuals/handbook/current>.
25. Higgins, J. P. T., Thompson, S. G., Deeks, J. J. & Altman, D. G. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 327, 557–560 (2003).
26. Front Matter. in *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* i–xxviii (John Wiley & Sons, Ltd, 2019). doi:10.1002/9781119536604.fmatter.
27. Lewis, S. & Clarke, M. Forest plots: trying to see the wood and the trees. *BMJ* 322, 1479–1480 (2001).

28. Egger, M., Smith, G. D. & Phillips, A. N. Meta-analysis: Principles and procedures. *BMJ* 315, 1533–1537 (1997).
29. R: The R Project for Statistical Computing. <https://www.r-project.org/>.
30. Ward, J., Coats, J., Tyer, K., Weigand, S. & Williams, G. Immediate effects of anterior upper thoracic spine manipulation on cardiovascular response. *J. Manipulative Physiol. Ther.* 36, 101–110 (2013).
31. Ward, J., Tyer, K., Coats, J., Williams, G. & Kulcak, K. Immediate effects of upper thoracic spine manipulation on hypertensive individuals. *J. Man. Manip. Ther.* 23, 43–50 (2015).
32. Zago, J. et al. Application of high-velocity low-amplitude technique in cervicothoracic junction produces cardiovascular responses in subjects with C7-T1 dysfunction: Randomized crossover trial. *Int. J. Osteopath. Med.* 50, 100686 (2023).
33. Araujo, F. X. de et al. Autonomic function and pressure pain threshold following thoracic mobilization in asymptomatic subjects: A randomized controlled trial. *J. Bodyw. Mov. Ther.* 22, 313–320 (2018).
34. Budgell, B. & Polus, B. The effects of thoracic manipulation on heart rate variability: a controlled crossover trial. *J. Manipulative Physiol. Ther.* 29, 603–610 (2006).
35. da Silva, A. C., Marques, C. M. de G. & Marques, J. L. B. Influence of Spinal Manipulation on Autonomic Modulation and Heart Rate in Patients With Rotator Cuff Tendinopathy. *J. Chiropr. Med.* 17, 82–89 (2018).
36. Pessoa, M. D. V., de Araujo, F. X., Schell, M. S., Silva, M. F. & Macagnan, F. E. The addition of thoracic mobilization to aerobic exercise did not alter autonomic function and pain pressure threshold acutely in asymptomatic young people: A randomized controlled trial. *J. Bodyw. Mov. Ther.* 27, 543–549 (2021).
37. Rodrigues, P. T. V. et al. One Session of Spinal Manipulation Improves the Cardiac Autonomic Control in Patients with Musculoskeletal Pain: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *Spine* 46, 915–922 (2021).
38. Ward, J. S. et al. Thoracolumbar spinal manipulation and the immediate impact on exercise performance. *J. Chiropr. Med.* 11, 233–241 (2012).
39. Sampath, K. K. et al. Neuroendocrine Response Following a Thoracic Spinal Manipulation in Healthy Men. *J. Orthop. Sports Phys. Ther.* 47, 617–627 (2017).
40. Minarini, G., Ford, M. & Esteves, J. Immediate effect of T2, T5, T11 thoracic spine manipulation of asymptomatic patient on autonomic nervous system response: Single-blind, parallel-arm controlled-group experiment. *Int. J. Osteopath. Med.* 30, 12–17 (2018).

41. Homan, T. D., Bordes, S. J. & Cichowski, E. Physiology, Pulse Pressure. in StatPearls (StatPearls Publishing, Treasure Island (FL), 2025).
42. Dart, A. M. & Kingwell, B. A. Pulse pressure--a review of mechanisms and clinical relevance. *J. Am. Coll. Cardiol.* 37, 975–984 (2001).
43. Postema, P. G. & Wilde, A. A. M. The Measurement of the QT Interval. *Curr. Cardiol. Rev.* 10, 287–294 (2014).
44. Ambhore, A., Teo, S.-G., Omar, A. R. B. & Poh, K.-K. ECG series. Importance of QT interval in clinical practice. *Singapore Med. J.* 55, 607–612 (2014).

7 ALLEGATI

Allegato 1: Stringhe di ricerca

Allegato 2: Funnel Plot