

**Istituto Superiore di Osteopatia**

**Analisi critica di come il trattamento  
osteopatico nel prematuro può ridurre il  
tempo di ospedalizzazione**

## Sommario

1. INTRODUZIONE.....	1
1.1 DEFINIZIONE.....	2
1.2 CLINICA.....	3
1.3 EPIDEMIOLOGIA E IMPATTO SOCIALE .....	3
1.4 FISIOPATOLOGIA .....	4
1.5 DIAGNOSI E STRUMENTI DI VALUTAZIONE .....	6
1.6 TERAPIE CONVENZIONALI E NON CONVENZIONALI .....	7
1.7 BACKGROUND E OBIETTIVO.....	8
2. MATERIALI E METODI.....	9
2.1 RICERCA E SELEZIONE DEGLI ARTICOLI.....	9
2.2 SCHEMA DELLO STUDIO .....	10
2.3 METODI DI VALUTAZIONE.....	11
2.4 MODALITA' DI ANALISI.....	12
3. RISULTATI.....	12
3.1 DESCRIZIONE DEGLI ARTICOLI.....	12
3.2 QUALITA' METODOLOGICA .....	16
3.3 CONTENUTO DEGLI ARTICOLI.....	17
3.3.1 Tempo di ospedalizzazione .....	17
3.3.2 Costi.....	19
4. DISCUSSIONE.....	20
4.1 ESPOSIZIONE DEI RISULTATI PRINCIPALI.....	20
4.2 VALUTAZIONE DEI METODI .....	22
4.3 RIPRODUCIBILITA' DEI DATI OTTENUTI.....	22
4.4 EVENTUALI INDICAZIONI CLINICHE.....	23

4.5	CONFRONTO CON ARTICOLI PRECEDENTI.....	23
4.6	RICERCHE FUTURE .....	24
4.7	CONCLUSIONE.....	25
5.	BIBLIOGRAFIA: .....	26
6.	APPENDICE.....	I

**Basi razionali:** L'infertilità è una problematica dettata dall'incapacità di stabilire una gravidanza clinica dopo 12 mesi dal primo tentativo. L'infertilità idiopatica viene diagnosticata quando tutti gli esami di routine risultano essere negativi. Tale problematica riguarda molte coppie, quasi una su otto, inoltre ha un impatto sociale, economico e fisico molto importante. Esistono prove a dimostrazione di come il trattamento olistico, tra cui anche quello osteopatico, possa aiutare le donne a cui viene diagnosticata l'infertilità. Non sono mai stati eseguiti studi RCT in questo ambito ma solamente studi prospettici, retrospettivi e case report.

**Obiettivo:** L'obiettivo di questo studio è valutare la fattibilità di un protocollo di ricerca mirato allo studio dell'efficacia del trattamento osteopatico nelle donne con infertilità idiopatica sottoposte a Procreazione Medica Assistita (PMA).

**Materiali e metodi:** Un totale di 8 donne con diagnosi di infertilità idiopatica sono state arruolate per questo studio, di cui 3 sottoposte alla fecondazione in vitro e trattamento manipolativo osteopatico (OMT) per quattro volte a cadenza settimanale, 5 sono state osservate come controllo, sottoposte alla sola fecondazione in vitro. Questo studio è stato svolto al Centro di Medicina Osteopatica (CMO). Inizialmente sono stati esaminati il tasso di reclutamento, quello di consenso e di drop out, successivamente è stato valutato l'effettivo impianto attraverso la valutazione del ginecologo.

**Risultati:** C'è stata una grande discrepanza tra il numero di pazienti arruolati e quelli che hanno accettato di far parte dello studio, poiché solo otto donne su trenta hanno acconsentito di partecipare allo studio. I partecipanti che hanno ricevuto il trattamento osteopatico hanno mostrato tassi di successo di FIVET pari al 66% (2 su 3), tassi simili, pari al 60%, sono stati osservati tra i partecipanti del gruppo controllo (3 su 5).

**Conclusion:** Questo studio fornisce le basi per futuri studi randomizzati sull'infertilità analizzando le questioni relative al reclutamento, al consenso e al drop-out. I risultati suggeriscono che studi futuri sia necessario modificare il metodo di reclutamento, tra cui dare maggiori informazioni ai potenziali partecipanti e incontrare l'osteopata durante la fase di reclutamento. Inoltre, la riduzione degli ostacoli all'accesso al trattamento, ad esempio il trattamento in una clinica ospedaliera o di infertilità, dovrebbe facilitare il reclutamento.

## 1. INTRODUZIONE

### 1.1 DEFINIZIONE

L'organizzazione mondiale della sanità definisce i neonati pretermine come coloro che nascono da un parto con travaglio antecedente al completamento della trentasettesima settimana di gestazione (GA) (*American Academy of Pediatrics*, 1998; WHO, 2012). I nati pretermine possono essere suddivisi secondo l'età gestazionale; gli estremamente pretermine con meno di 28 settimane che costituiscono il 5%, il 15% sono prematuri severi compresi tra la 28<sup>o</sup> e la 31<sup>o</sup> settimana, il 20% sono inclusi nella prematurità moderata da 32 a 34 settimane, infine il 60-70% rappresentano i quasi al termine compresi tra la 34 e la 37 settimana (Kramer et al, 2000).

## 1.2 CLINICA

Il corpo e il cervello del neonato pretermine risultano essere immaturi ed esposti troppo precocemente all'ambiente esterno (Sansavini et al, 2011). Il sistema nervoso autonomo subisce una maturazione tra la trentunesima e la trentottesima settimana di gestazione, rappresentato dalla diminuzione della frequenza cardiaca e dall'incremento della variabilità della frequenza cardiaca (HRV) (Sahni, 2000).

Difatti presentano una difficoltà nel soddisfare il proprio bisogno di nutrizione dato lo scarso sviluppo delle competenze relative all'alimentazione orale (*American Academy of Pediatrics*, 1998). Pertanto il motivo di ospedalizzazione dei neonati pretermine è associato alla presenza di sintomi clinici di anormale funzione gastrointestinale, in particolare vomito e rigurgito (Mezzacappa et al, 2008); tale condizione è una delle cause più frequenti di dimissione posticipata (*American Academy of Pediatrics*, 1998; Wang et al, 2004).

In letteratura (Kenner et al, 2004) sono illustrate sette condizioni che determinano difficoltà nell'alimentazione e consistono nell'immatura coordinazione tra suzione, deglutizione e respirazione, l'assente o debole presenza del riflesso della tosse, l'incontinenza dello sfintere esofageo, il ritardato svuotamento gastrico, la ridotta motilità intestinale, l'incontinenza della valvola ileocecale e l'alterazione del riflesso retto sfinterico.

## 1.3 EPIDEMIOLOGIA E IMPATTO SOCIALE

Nel mondo le nascite premature sono stimate in 15 milioni all'anno, più di uno su dieci neonati (Blencowe et al, 2012). Tale considerazione rappresenta uno dei più sostanziali problemi di medicina perinatale (Goldenberg, 2008) e presenta una morbilità critica (WHO, 2012).

Quasi un milione di neonati pretermine muore in seguito alle complicazioni per il parto prematuro (Joseph et al, 2002), e inoltre incorrono in una probabilità sei volte maggiore di morire nella prima settimana di vita e tre volte maggiore prima del compimento del primo anno di vita rispetto ai bambini nati a termine (Gagliardi et al, 2007).

Alla nascita prematura è anche associato un impatto socioeconomico negativo (Petrou et al,2012) in quanto sono a maggior rischio di complicazioni sanitarie neonatali e disabilità permanenti (Beck et al, 2010). Tra queste sono presenti il ritardo mentale, la paralisi cerebrale, i problemi polmonari e gastrointestinali, la perdita della vista e dell'udito (Gagliardi et al, 2007), disordini dello sviluppo psicologico, del comportamento e delle emozioni; oltre a ciò sono più soggetti a sviluppare la cecità o la diminuzione della vista, la sordità e l'epilessia, e tutto ciò s'incrementa notevolmente con il decremento dell'età gestazionale (Moster et al, 2008; WHO, 2012).

Il costo per la sopravvivenza del neonato generalmente diminuisce all'incrementare dell'età gestazionale (Russell et al, 2007), in Italia il costo giornaliero varia tra i 200 e i 500 euro, in relazione alle condizioni di salute del neonato (Italian Ministry of Health, 2012).

In conclusione i neonati prematuri si possono suddividere secondo il raggruppamento omogeneo di diagnosi (DRG) che include il DRG-386, prematuri con sindrome da distress (RDS), il DRG-387, prematuri con complicazioni maggiori, il DRG-388, prematuri senza complicazioni maggiori (Italian Ministry of Health, 2012).

#### 1.4 FISIOPATOLOGIA

La nascita pretermine può essere spontanea o iatrogena (Hollier, 2005; Di Renzo et al, 2006).

Circa il 20% di tutti i parti pretermine è di origine iatrogena. In questi casi, il medico stabilisce la necessità di un parto pretermine a causa di gravi complicazioni per la madre o per il feto, quali pre-eclampsia grave o ritardo di crescita intrauterina, pertanto il travaglio viene indotto farmacologicamente o viene praticato un parto cesareo (Di Renzo et al, 2006; Haas, 2011).

Al contrario la nascita pretermine spontanea è associata al travaglio pretermine o alla rottura prematura delle membrane fetali (Di Renzo et al, 2006). Il travaglio pretermine si pensa che sia una sindrome causata da multipli meccanismi, incluso l'infezione o l'infiammazione, l'ischemia utero placentare o emorragia, una sovra distensione uterina, stress o altri processi immunologici mediati (Romero et al, 2006), l'esposizione al tabacco (Mercer et al., 2000) e i disturbi vascolari (Goldenberg, 2008).

Nonostante ciò sono presenti molte altre caratteristiche materne o fetali che sono associate alle nascite pretermine, includendo le caratteristiche demografiche materne, lo stato nutrizionale, l'andamento della gravidanza, le caratteristiche della stessa, le caratteristiche psicologiche, l'atteggiamento sfavorevole, le infezioni, le contrazioni uterine e la lunghezza della cervice, e infine i marcatori biologici e genetici (Goldenberg et al, 2005).

Altresì un grosso nucleo di evidenze suggerisce che le infezioni intrauterine sono un importante meccanismo che potrebbe creare il 25-40% delle nascite pretermine (Romero et al, 1988; Goldenberg et al, 2000).



## 1.5 DIAGNOSI E STRUMENTI DI VALUTAZIONE

La diagnosi di travaglio pretermine viene emessa quando una donna tra 22 e 37 settimana di gestazione si presenta con un'attività uterina persistente, almeno una contrazione ogni 10 minuti e alterazioni progressive della cervice, con o senza rottura prematura delle membrane o sanguinamento vaginale. Le indagini iniziali comprendono la valutazione della frequenza cardiaca del feto, lo speculum vaginale o l'esame digitale per la valutazione della cervice e i tamponi vaginali alti per l'analisi microbiologica. Inoltre è condotta una valutazione dei possibili fattori predisponenti. Poiché la sola presenza di contrazioni uterine non può essere utilizzata per diagnosticare il travaglio pretermine in quanto è spesso difficile distinguere una vera attivazione uterina che porterà a parto pretermine dalle contrazioni di Braxton Hicks che si verificano in numerose gravidanze con parto a termine (Berghella et al, 2007; Grimes-Dennis et al, 2007).

Il tempo di permanenza è uno degli obiettivi clinici maggiormente utilizzati come mezzo di valutazione riguardante l'efficacia dell'intervento nell'unità di terapia intensiva neonatale, tale dato sembra essere associato all'età gestazionale e al peso alla nascita. Questo valore è considerato importante sia riguardo allo stato clinico del paziente sia all'impatto socio-economico per i servizi del TIN (unità di terapia intensiva neonatale) (Bakewell-Sanchs et al, 2009).

Infatti i criteri di dimissione dall'unità di terapia intensiva prendono in considerazione la capacità di mantenere la temperatura corporea nell'ambiente generando calore, la suzione coordinata, la capacità di respirare e deglutire durante l'alimentazione, l'aumento sostenuto del peso, la stabilità della funzione cardiorespiratoria senza episodi di apnea o bradicardia per due o cinque giorni e l'indipendenza dal sostegno di ossigeno supplementare (American Academy of Pediatrics, 1998).

## 1.6 TERAPIE CONVENZIONALI E NON CONVENZIONALI

I neonati pretermine sono assegnati all'unità di terapia intensiva neonatale costituita da strutture idonee e personale qualificato, in tale struttura le tecniche garantiscono una diminuzione del rischio di sviluppare patologie croniche nel neonato pretermine (Paul, 1979; Goldenberg, 1994; Husley et al, 1994). Il metodo convenzionale o incubatrice è il metodo tradizionale usato nella gestione dei bambini nati prematuri fino a quando non si dichiara che essi sono in grado di sopravvivere autonomamente, garantendo un adeguato monitoraggio cardiorespiratorio del bambino (WHO, 2006; Thukral et al, 2008; Muddu et al, 2013).

Un'alternativa all'incubatrice è la “kangaroo mother care” che mette in evidenza una numerosa quantità di benefici neonatali e genitoriali (Thukral et al, 2008). Tale pratica riduce il rischio d'ipotermia, di contrarre malattie gravi, infezioni nasocomiali e permette la riduzione della durata del soggiorno ospedaliero, migliora la crescita, l'allattamento al seno e l'attaccamento infantile materno (Conde-Agudelo et al, 2014).

Un'ulteriore alternativa alle terapie convenzionali è l'osteopatia. Quest'ultima è una forma di medicina manuale, studiata come medicina alternativa e complementare e si basa sul contatto manuale per la diagnosi e il trattamento. Essa rispetta la relazione tra corpo, mente e spirito durante la salute e la malattia (Johnson et al, 2003; Cerritelli et al, 2013).

Gli osteopati usano un'ampia varietà di tecniche terapeutiche manuali per migliorare le funzioni fisiologiche e il mantenimento dell'omeostasi che può essere alterato dalle disfunzioni somatiche (Cerritelli et al, 2013). Le tecniche osteopatiche scelte nel trattamento del prematuro

sono il rilascio mio fasciale, il bilanciamento delle tensioni legamentose e membranose, le tecniche indirette fluidiche e le tecniche V-spread (Magoun, 1976).

È stato concluso che le tecniche OMT (trattamento manipolativo osteopatico) modulano la secrezione di interleuchine pro infiammatorie e anti infiammatorie (Meltzer et al, 2007) e si è evidenziato che la superficie cutanea dei neonati con meno di 32 settimane di GA ha livelli più elevati di citochine pro infiammatori rispetto ai neonati a termine (Narendran et al, 2010). Gli autori ipotizzano che l'OMT applicato nei neonati prematuri può migliorare l'infiammazione e la risposta neuroendocrina (Narendran et al, 2010) e avere anche un effetto sulla funzione autonoma e della variabilità cardiaca migliorando l'equilibrio tra sistema orto e parasimpatico (Henley et al, 2008; Vandenplas et al, 2008; Giles et al, 2013).

In letteratura la disfunzione somatica è definita come la ridotta o alterata funzione del sistema somatico: strutture scheletriche, artrodiali e miofasciali e i relativi elementi vascolari, linfatici e neurologici (AACOM, 2009).

## 1.7 BACKGROUND E OBIETTIVO

Siccome non esistono al momento revisioni sistematiche condotte per valutare l'efficacia dell' OMT nel LOS (tempo di ospedalizzazione), l'obiettivo di questo studio è quello di verificare tramite l'indagine della qualità metodologica degli studi selezionati su questa condizione, se l'OMT possa avere un ruolo nella diminuzione del tempo di degenza dei neonati nati prematuramente.

## **2. MATERIALI E METODI**

### **2.1 RICERCA E SELEZIONE DEGLI ARTICOLI**

La ricerca e la selezione degli articoli è stata eseguita nel mese di novembre mediante il motore di ricerca pubmed, nel quale sono state inserite le seguenti parole chiave: “osteopathic” e ”preterm infants” collegate dall’ operatore booleano “AND”.

Sono stati selezionati solo articoli che rispondessero ai seguenti criteri d’inclusione e esclusione.

I criteri d'inclusione selezionati erano: rct (studi randomizzati e controllati) in ambito osteopatico, articoli scritti in lingua inglese; al contrario sono stati esclusi gli articoli che fossero RS (revisioni sistematiche), editoriali, case report, review narrative, studi epidemiologici e qualsiasi articolo che non valutasse l'efficacia dell'OMT nei bambini pretermine.

## 2.2 SCHEMA DELLO STUDIO

Dei risultati pervenuti al termine della ricerca, in numero di 28, il criterio di inclusione considerato risulta il rapporto tra LOS, tempo di ospedalizzazione, e trattamento osteopatico; gli articoli che soddisfano tale criterio risultano solo undici.

Inizialmente sono stati eliminati diciassette articoli in quanto non approfondivano l'argomento selezionato e risultavano prettamente medici. In seguito sono stati esclusi tre articoli che trattavano di terapie specifiche, craniosacrale e viscerale, poi non è stato considerato l'articolo che esponeva il nuovo modello neonatale, e sono stati scartati anche gli articoli che comparivano come protocolli di rct, in numero di due, infine sono stati esclusi sia l'articolo che poneva a confronto l'osteopatia con il placebo sia lo studio con argomento corretto che mancava però di randomizzazione. (Figura 1)

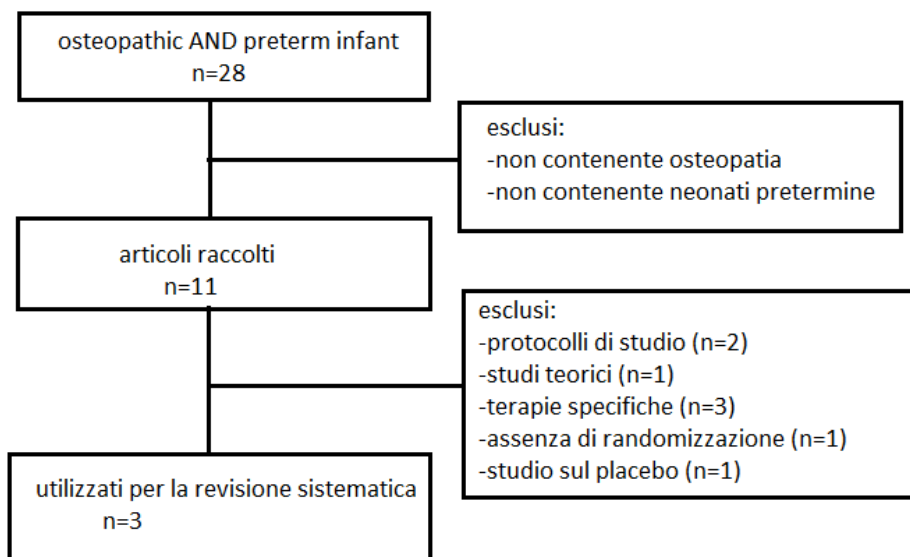


Figura 1: la figura mostra i passaggi svolti per la ricerca degli articoli.

### 2.3 METODI DI VALUTAZIONE

Il metodo di valutazione utilizzato è la scala PEDro ed essa permette una valutazione della qualità degli studi clinici (Maher et al 2003).

La scala di PEDro è basata sulla lista Delphi sviluppata da Verhagen e colleghi (1998) al Department of Epidemiology, University of Maastricht. Sono stati aggiunti due punti non presenti nella lista Delphi (punti 8 e 10 della scala di PEDro).

Questa scala presenta 11 punti ed è costituita da un intervallo tra 0 e 11. Ogni criterio possiede un punteggio secondo la presenza o l'assenza di questo nello studio considerato (Coury et al, 2009). Quindi ogni voce soddisfatta contribuisce con un punto (Sherrington et al, 2000) e i criteri non descritti nello studio hanno un valore pari a zero, il punteggio finale è rilevabile dalla sommatoria dei punti ottenuti per ogni criterio (Coury et al, 2009).

In conclusione, tutti gli RCT con un punteggio maggiore o uguale a 6 (62%) sono considerati studi di alta qualità metodologica (Maher, 2000).

#### 2.4 MODALITA' DI ANALISI

In seguito gli articoli selezionati saranno citati tramite dei numeri; l'articolo "A Multicenter, Randomized, Controlled Trial of Osteopathic Manipulative Treatment on Preterms" di Cerritelli et al (2015) verrà nominato come 1. La trattazione di Pizzolorusso et al, "The Effect of Optimally Timed Osteopathic manipulative Treatment on Length of Hospital Stay in Moderate and Late Preterm Infants: Results from a RCT" (2014) coinciderà con il numero 2; infine, all'articolo "Effect of osteopathic manipulative treatment on length of stay in a population of preterm infants: a randomized controlled trial" di Cerritelli et al (2013) è stato assegnato il numero 3.

Nel capitolo seguente verranno presentati gli articoli prima da un punto di vista descrittivo presentando anno di pubblicazione, strategie di intervento, tempistiche evidenziando i punti comuni e le differenze.

Di seguito sarà valutata la qualità metodologica terminando con la presentazione dei risultati degli articoli selezionati.

### **3. RISULTATI**

#### 3.1 DESCRIZIONE DEGLI ARTICOLI

I risultati sotto descritti sono riassunti nella tavola di estrazione dati (allegato 1).

Gli articoli selezionati sono stati pubblicati in un periodo compreso tra il 2013 e il 2015. Tali articoli sono stati pubblicati su diverse riviste, lo studio 3 su BMC pediatrics con impact factor di 1.813 differentemente

lo studio 2 sulla rivista evidence-based complementary and alternative medicine che ha un impact factor maggiore che coincide a 1.931; infine l'articolo 1 ha un impact factor alto di 3.057 riferito alla rivista PLoS One.

La ricerca dei pazienti è avvenuta all'interno di ospedali italiani reclutando i neonati prematuri nati all'interno degli stessi e trasferiti nell'unità di terapia intensiva.

Gli studi 2 e 3 sono stati svolti in un solo ospedale rispettivamente, il 2 nell'ospedale di Macerata e il 3 in quello di Pescara, al contrario lo studio 1 ha arruolato i neonati nati sia nell'ospedale di Macerata che di Pescara che di Desio. Ulteriore differenza tra gli studi selezionati consiste nel periodo in cui è avvenuto il reclutamento che coincide per lo studio 1 al periodo compreso tra il 2012 e il 2013, i due anni precedenti sono studiati nell'articolo 2 e infine l'arruolamento nell'articolo 3 risulta tra il 2008 e il 2009.

L'età gestazionale dei neonati negli studi 1 e 3 era compresa tra la ventinovesima e la trentasettesima settimana, al contrario dello studio 2 in cui l'età era inclusa tra la trentaduesima e la trentasettesima settimana.

Le informazioni basilari dei neonati, quali l'età gestazionale media, il sesso, il peso medio sono specificate in tutti e tre gli articoli, anche se il DGR viene spiegato e citato solo nello studio 1 e 2; per di più l'articolo 1 e 2 mostrano anche le informazioni relative al parto e alla gravidanza specificando le complicazioni annesse.

Per quanto riguarda i criteri di inclusione, sono specificati negli studi e corrispondono al periodo di arruolamento, alle settimane gestazionali e alla presenza del consenso di chi ha in custodia il neonato, in più nell'articolo 2 e 3 viene sottolineata la presenza di pazienti sani mentre nell'articolo 1 si parla di assenza di complicazioni congenite.



I criteri di esclusione sono anch'essi simili in tutti gli articoli, si differenzia lo studio 1 in cui sono descritti la presenza di neoplasia e di anomalie urinarie e dermatologiche e di nascita traumatica. I criteri comuni consistono nella presenza di disordini genetici e congeniti, di anomalie cardiovascolari, nel sospetto o nella certezza di ostruzione addominale, nella presenza d'interventi chirurgici, atelectasia, pneumoperitoneo, nella presenza di neonati trasferiti in o da altri ospedali e infine nella presenza di madri sieropositive con HIV o che assumono droghe. Aggiungono l'assenza di trattamento manipolativo osteopatico dopo i quattordici giorni dalla nascita lo studio 2 e 3 mentre lo studio 1 e 2 inseriscono anche il sospetto o la presenza di necrosi enterocolitica in cui lo studio 2 l'associa o meno alla perforazione gastrointestinale. Lo studio 1 e 3 considerano anche le anomalie neurologiche, lo studio 3 in più considera anche la sindrome da distress mentre lo studio 2 inserisce anche la dimissione del prematuro entro 48 ore dall'ospedale.

I pazienti arruolati sono suddivisi in due gruppi, uno controllo e uno trattamento, che sono generati tramite randomizzazione eseguita in tutti i casi da un computer.

I giorni di trattamento dei due gruppi coincidono e corrispondono a due giorni in settimana, tali visite hanno una durata di venti minuti nell'articolo 2 e 3, al contrario dei trenta minuti presenti nell'articolo 1.

Negli studi 1 e 2 la visita del gruppo studio è suddivisa in due parti, una valutazione iniziale e il trattamento, nello studio 3 la valutazione risulta doppia ed eseguita prima del trattamento e dopo; tutti i gruppi trattamento ricevono anche le cure mediche ospedaliere.

La valutazione negli articoli 1 e 3 consisteva nella ricerca della disfunzione somatica, al contrario nell' articolo 2 era una semplice valutazione palpatoria; in tutti il trattamento era basato su ciò che veniva

individuato con lo scopo di riportare in omeostasi il corpo tramite le tecniche.

Le tecniche proposte sono tutte indirette di queste quelle comuni ai tre studi coincidono sono il rilascio mio fasciale, il bilanciamento delle tensioni legamentose e membranose, mentre studio 3 aggiunge le tecniche V spread e le indirette fluidiche.

Le visite del gruppo controllo sono suddivise tra la valutazione che corrisponde a dieci minuti in tutti gli articoli e una seconda parte in cui il terapeuta si pone davanti all'incubatrice o alla culla senza toccare il neonato, per dieci minuti per l'articolo 2 e 3 e venti minuti per l'articolo 1.

I terapeuti di entrambi i gruppi sono degli osteopati e nell'articolo 1 non è specificato nè il numero né il loro titolo di studio, viene sottolineato solo che sono esperti in neonatologia; il titolo di studi non viene menzionato nemmeno nell'articolo 3. Gli osteopati degli articoli 2 e 3 sono stati randomizzati e divisi in gruppi. L'articolo 2 presenta due gruppi da due terapeuti ciascuno, con iscrizione al ROI (registro italiano di osteopatia), nell'articolo 3 i gruppi sono sempre due ma sono presenti quattro osteopati per gruppo.

Gli osteopati del gruppo A hanno il compito di valutare i due gruppi e trattare il controllo, al contrario il gruppo B ha la funzione di valutare il gruppo trattamento e di trattarlo nello studio 1, al contrario nel 2 i due gruppi valutano e trattano il gruppo loro assegnatogli che sia controllo o studio.

### 3.2 QUALITA' METODOLOGICA

<i>Articoli</i>	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>
1. Criteri eleggibilità	Si	Si	Si
2. Assegnazione gruppi randomizzata	Si	Si	Si
3. Assegnazione gruppi in cieco	Si	Si	Si
4. Comparabilità iniziale	Si	Si	Si
5. Cecità dei soggetti sul trattamento	Si	Si	Si
6. Cecità dei terapisti sul trattamento	No	No	No
7. Cecità dei valutatori sul trattamento	Si	Si	Si
8. Esiti per l'85% dei soggetti	Si	Si	Si
9. Intenzione al trattamento	Si	Si	Si
10. Comparazione statistica tra gruppi	Si	Si	Si
11. Dati statistici	Si	Si	Si
<i>Totale</i>	10	10	10

Tabella 1. Rappresenta i criteri della scala PEDro.

Gli articoli raccolti ed utilizzati durante tale elaborato sono stati sottoposti ai criteri della scala PEDro per valutarne la qualità metodologica. (Tabella 1)

Gli articoli 1, 2, 3, hanno ottenuto un punteggio di 10 punti sulla scala PEDro e l'unico punto mancante riguarda la cecità dei terapisti in quanto negli articoli selezionati i terapisti sono osteopati e dato che svolgono terapia manuale non possono soddisfare tale criterio. Essi,

infatti, sono coscienti di ciò che eseguono e di conseguenza non possono definirsi in cieco.

Detto ciò è possibile decretare che i tre articoli sono considerati di buona qualità metodologica in quanto hanno ottenuto un punteggio che supera il cut off definito precedentemente.

### 3.3 CONTENUTO DEGLI ARTICOLI

#### 3.3.1 Tempo di ospedalizzazione

Nello studio 1 i trattamenti hanno avuto inizio entro 3,7 giorni dopo la nascita del neonato, con SD (deviazione standard) di 2,3 giorni; il gruppo trattamento presenta un tempo di ospedalizzazione di  $13.8 \pm 8.1$ , mentre il gruppo studio di  $17.5 \pm 14.5$ . Risulta quindi la  $P < 0.001$ . (Tabella 2)

	<b>Gruppo controllo</b>	<b>Gruppo OMT</b>	<b>P value</b>
<b>Los</b>	$17.5 \pm 14.5$	$13.8 \pm 8.1$	$p < 0.001$

Tabella 2. Risultati dell'articolo 1.

Nello studio 2 il tempo di ospedalizzazione per i neonati trattati entro i 14 giorni dalla nascita, risulta essere diminuito nel gruppo OMT rispetto al gruppo controllo, in quanto il primo presenta  $15.6 \pm 7.4$ , mentre il secondo mostra  $17.1 \pm 6.3$ . Conseguentemente il  $P < 0.05$  risulta statisticamente significativo.

Inoltre è stata eseguita una nuova analisi dei sottogruppi. Nel sottogruppo trattato entro nove giorni dalla nascita è stato dimostrato un  $P < 0.01$  dove il gruppo trattamento possiede come tempo di ospedalizzazione  $14.4 \pm 3.6$ , mentre il gruppo controllo  $17.0 \pm 8.7$ .

Nel sottogruppo trattato entro i quattro giorni dalla nascita, si mostra un tempo di ospedalizzazione per il gruppo controllo di  $16.4 \pm 11.3$ , mentre per il gruppo trattamento di  $12.3 \pm 3.0$ , con un  $P < 0.001$ . (Tabella 3)

	LOS		
	<i>Group &lt; 14 gg</i>	<i>Group &lt; 9 gg</i>	<i>Group &lt; 4 gg</i>
<b>OMT</b>	$15.6 \pm 7.4$	$14.4 \pm 3.6$	$12.3 \pm 3.0$
<b>Controllo</b>	$17.1 \pm 6.3$	$17.0 \pm 8.7$	$16.4 \pm 11.3$
<b>P value</b>	$p < 0.05$	$p < 0.01$	$p < 0.001$

Tabella 3. Risultati dell'articolo 2.

Lo studio 3 per il gruppo trattamento presenta un tempo di ospedalizzazione di  $26.1 \pm 16.4$ , mentre per quanto riguarda il gruppo controllo mostra  $31.3 \pm 20.2$  con un  $P < 0.03$ . (Tabella 4)

	<b>Gruppo controllo</b>	<b>Gruppo OMT</b>	<b>P value</b>
<b>Los</b>	$31.3 \pm 20.2$	$26.1 \pm 16.4$	$p < 0.03$

Tabella 4. Risultati dell'articolo 3.

Dall'analisi dei risultati si evince che il tempo di ospedalizzazione tramite il trattamento osteopatico risulta ridotto in tutti gli studi, inoltre si presenta sempre un P statisticamente significativo. (grafico 1)

Nello studio 1 in media si hanno quattro giorni di differenza tra i due gruppi come nello studio 2 mentre nello studio 3 i giorni sono cinque.

In tutti e tre gli studi il P value risulta statisticamente significativo anche se con differenze. Lo studio 1 espone un  $P < 0.001$  che corrisponde a quello del sottogruppo dello studio 2, in entrambi i casi i neonati considerati sono stati trattati entro quattro giorni dalla nascita e che

mostra anche una migliore risposta all' OMT in quanto presentano un tempo di ospedalizzazione ridotto di quattro giorni.

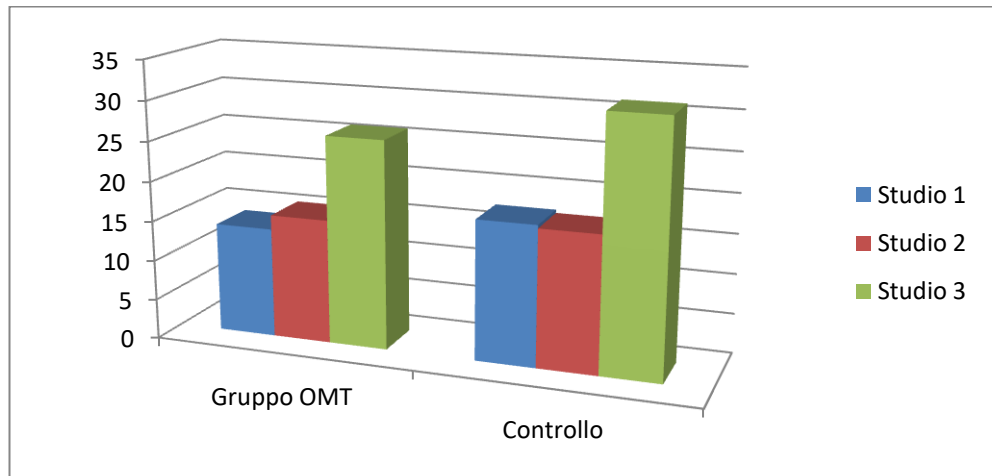


Grafico 1. Mostra i giorni di ospedalizzazione dei diversi studi.

### 3.3.2 Costi

Dallo studio 1 si evince che il gruppo trattamento sosteneva una spesa di 6'227 € a differenza del controllo che aveva una spesa di 7'863.29 per neonato. Lo ordinary least square analysis mostra come il trattamento osteopatico riduca i costi di 1,250.65 per neonato per tempo di ospedalizzazione; con il  $P < 0.001$  quindi statisticamente significativa.

Nello studio 2 emerge che il risparmio tra gruppo controllo e gruppo trattamento non varia in modo rilevante, 5324±1634 € del gruppo studio contro 5499±2681€ del gruppo controllo, con  $P > 0.68$ , quindi il trattamento produce comunque un risparmio di 740€ per neonato.

Infine lo studio 3 presenta un costo di 4'491.70€ per il gruppo trattamento e di 7'450.09€ per il controllo per neonato con un risparmio di 2'958.39€ a pretermine in seguito all'OMT, inoltre hanno valutato che in quindici mesi di trattamento osteopatico si risparmierebbe 139'044.30€.

È visibile una associazione tra l'OMT e il costo per pretermine.

## **4. DISCUSSIONE**

### **4.1 ESPOSIZIONE DEI RISULTATI PRINCIPALI**

Dall'esposizione dei risultati risalta la presenza di una relazione diretta tra il trattamento osteopatico e il tempo di degenza all'interno dell'unità di terapia intensiva neonatale, esibito tramite la riduzione del LOS in seguito al trattamento osteopatico. È messo in evidenza negli studi che avviavano precocemente i prematuri all'OMT si riconosceva un miglioramento ulteriore che consisteva nella riduzione maggiore del tempo di degenza.

Conseguentemente è possibile sottolineare che quanto prima avviene il trattamento tanto maggiori sono i risultati che ne derivano.

Tutto questo è essenziale in quanto fa emergere come il trattamento osteopatico affiancato alle cure mediche ospedaliere porti a una riduzione del tempo di permanenza in ospedale, quindi all'uscita anticipata rispetto al gruppo controllo, per permettere al neonato di entrare finalmente in famiglia.

L'analisi dei costi ha evidenziato come la riduzione del LOS porti dei benefici all'ospedale in quanto ne risulta una riduzione dei costi per prematuro.

Il fattore che ha permesso tali esiti positivi consiste con la presenza di gruppi omogenei, da tale criterio ne consegue una minore esposizione dei risultati all'influenza delle caratteristiche dei neonati essendo queste simili nei vari studi. Unica caratteristica omessa nello studio 3 risulta la DRG ma, come tali i prematuri non possono non essere inclusi in tale classificazione e ciò comporta che in tale articolo è omessa soltanto la suddivisione nei sottogruppi del DRG.

Data la presenza di prematuri raggruppati nella DRG all'interno degli studi si può supporre che l'OMT risulta efficace anche nel trattamento di neonati non sani, in quanto tale classificazione racchiude i pretermine con complicazioni maggiori, minori o con RDS; ancora più rilevante risulta l'assenza di eventi avversi in seguito al trattamento osteopatico.

È utile sottolineare come gli osteopati selezionati per il trattamento nei vari articoli non si possono equiparare in quanto solo nell' articolo 1 viene sottolineato che sono esperti in neonatologia ma ne viene omesso il numero. Al contrario le tecniche utilizzate specificate sopra durante la trattazione, sono state le medesime per tutti gli studi.

Il fattore che ha influenzato maggiormente e ha permesso di avere tali effetti consiste nell'applicazione delle medesime tecniche, a prescindere dall'esperienza dei terapisti.

È interessante considerare che il trattamento svolto nel gruppo controllo negli articoli 1 e 2 non specificava se il terapeuta poneva le mani sul neonato diversamente allo studio 3 in cui si specificava l'assenza di contatto; tale dato in realtà non risulta particolarmente decisivo nella variazione del LOS in quanto è stato dimostrato che il trattamento placebo non risulta efficace tra i neonati prematuri. (Martelli et al, 2014)

Infine i risultati devono tener conto della mancanza di follow up in seguito agli studi e quindi all'impossibilità di valutare su larga scala l'effetto dell'OMT sul prematuro.

L'utilizzo di un unico motore di ricerca, Pubmed, risulta un limite della review sistematica, limite come la stesura e l'analisi degli articoli eseguita solo da un soggetto; per di più potrebbe essere presente un'ulteriore limitazione creata dall'utilizzo della lingua inglese negli articoli. Come punto a favore di questa stesura si presenta l'utilizzo



della scala PEDro, la quale risulta un ottimo metodo discriminativo per valutare la qualità metodologica degli articoli selezionati.

#### 4.2 VALUTAZIONE DEI METODI

Gli studi selezionati come descritto nelle sezioni precedenti hanno soddisfatto il cut off della scala PEDro, conseguentemente risultano dei lavori di alta qualità metodologica.

#### 4.3 RIPRODUCIBILITA' DEI DATI OTTENUTI

Lo studio 1 risulta l'unico estendibile alla pratica quotidiana grazie alla presenza di un campione modesto di neonati (695 soggetti), non necessariamente sani e dalla descrizione delle tecniche utilizzate.

Per permettere la riproducibilità dei risultati è necessaria l'associazione dell'OMT alle cure ospedaliere che ne consegue la necessità di operare all'interno del TIN; dato anche che è l'unico luogo dove è possibile trovare e trattare prematuri, necessaria è anche la presenza dell'ospedale per poter estendere i risultati pervenuti nella pratica clinica poiché lo scopo degli studi consisteva nella riduzione del tempo di permanenza all'interno dell'ospedale.

Una limitazione alla riproducibilità dei risultati deriva dalla necessità dei terapeuti di avere esperienza in neonatologia per poter svolgere i trattamenti sui prematuri; tale limitazione è rivolta alla riproducibilità nella pratica clinica quotidiana nello studio privato poiché l'osteopata che tratta in ospedale è esperto in neonatologia e quindi non risulta una limitazione alla riproducibilità.

Altro limite potrebbe considerarsi la riproducibilità solo sul territorio italiano in quanto sono stati presi in considerazione solo ospedali italiani e i neonati presentano caratteristiche diverse dal resto del mondo.

Infine è utile sottolineare che i neonati a cui possono essere estesi i risultati devono essere sottoposti inizialmente ai criteri di inclusione e esclusione descritti negli studi.

#### 4.4 EVENTUALI INDICAZIONI CLINICHE

A livello clinico i tre studi hanno portato un grande miglioramento nell'ambito neonatale ed è auspicabile l'introduzione dell'OMT all'interno delle unità di terapia intensiva neonatale così da ridurre il tempo di degenza del prematuro.

Ciò mostra un triplice effetto positivo e cioè il rientro a casa anticipato del prematuro, in un ambiente familiare, la presenza delle caratteristiche basali riacquistate in minore tempo e la riduzione dei costi del TIN; entrambi questi fattori permettono lo sviluppo del neonato in maniera ottimale riducendo il rischio che questo presenti problematiche future.

#### 4.5 CONFRONTO CON ARTICOLI PRECEDENTI

L'articolo di Pizzolorusso (2011) ha già esposto in precedenza l'argomento trattato, evidenziandone i medesimi risultati, ma mancava di randomizzazione diversamente dagli articoli selezionati nella revisione sistematica.

Dunque gli articoli selezionati svolti successivamente hanno implementato allo studio qui sopra citato i criteri necessari per soddisfare la qualità metodologica della scala PEDro.

Sono stati svolti anche studi medici nell'analisi del prematuro che hanno portato delle ipotesi utili allo svolgimento della revisione che consistono applicazione dell'OMT ai neonati prematuri migliorando sia l'infiammazione sia la risposta neuroendocrina (Narendran et al, 2010) e creare un affetto sulla funzione autonoma e della variabilità cardiaca migliorando l'equilibrio tra sistema orto e parasimpatico (Henley et al, 2008; Giles et al, 2013; Vandenplas et al, 2008).

#### 4.6 RICERCHE FUTURE

Durante la trattazione si è evidenziato un riscontro clinico positivo conseguente al miglioramento precoce del neonato tramite l'OMT; dato ciò è auspicabile approfondire la ricerca in questo campo migliorando i limiti degli articoli sopra considerati. Nel futuro sarebbe opportuno impostare il lavoro come nell'articolo 1 che comprende più ospedali, un campione modesto, costituito anche da neonati non sani e trattati entro i primi tre giorni; specificando però il titolo degli osteopati e il numero di questi che manca in tale articolo. Nel disegno dello studio sarebbe utile inserire il follow-up per valutare nel tempo se l'OMT ha portato o meno ulteriori benefici o al contrario e rappresenta un beneficio iniziale dove poi è seguito da un aggravarsi della situazione.

Sarebbe utile introdurre la suddivisione in quattro gruppi di cui due gruppi controllo e due OMT per ciascun gruppo è presente un gruppo di neonati sani e uno di neonati che presentano problematiche non gravi. Infine per migliorare l'estensibilità si potrebbe aumentare il numero degli ospedali coinvolti e le regioni considerate.

#### 4.7 CONCLUSIONE

In conclusione l'OMT ha portato un grande miglioramento nel trattamento del prematuro, in quanto con l'introduzione dei trattamenti proposti si ha un miglioramento tempestivo delle condizioni basali, compromesse dalla nascita prematura, che viene dimesso dall'ospedale con giorni di anticipo rispetto al neonato curato in maniera tradizionale e una riduzione sensibile dei costi per gli ospedali.

## 5. BIBLIOGRAFIA:

1. American Academy of Pediatrics. (1998) Hospital discharge of the high-risk neonate--proposed guidelines. Committee on Fetus and Newborn. *Pediatrics*. **102** (2), pp.411–7.
2. American Association of Colleges of Osteopathic Medicine. (2009) *Glossary of Osteopathic Terminology*. Aacom. Chevy, Chase. Available from: [http:// www.aacom.org/ resources/bookstore/ Documents/GOT2009ed.pdf](http://www.aacom.org/resources/bookstore/Documents/GOT2009ed.pdf).
3. Beck, S., Wojdyla, D., Say, L., Betran, A.P., Merialdi, M., Requejo, J.H. Rubens, C., Menon, R., Van Look P.F. (2010) The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. *Bull World Health Organ*. **88** (1), pp.31–8.
4. Bakewell-Sachs, S., Medoff-Cooper, B., Escobar, G.J., Silber, J.H., Lorch, S.A. (2009) Infant functional status: the timing of physiologic maturation of premature infants. *Pediatrics*. **123** (5), pp.878-86.
5. Berghella, V., Owen, J., MacPherson, C., Yost, N., Swain, M., Dildy, G.A. 3rd., Miodovnik, M., Langer, O., Sibai, B., National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Maternal-Fetal Medicine Units Network (MFMU). (2007) Natural history of cervical funneling in women at high risk for spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol*. **109** (4), pp.863-9.
6. Blencowe, H., Cousens, S., Oestergaard, M., Chou, D., Moller, A.B., Narwal, R., Adler, A., Vera Garcia, C., Rohde, S., Say, L., Lawn,

- J.E. (2012) National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet*. **379** (9832), pp.2162-72.
7. Cerritelli, F., Pizzolorusso, G., Renzetti, C., Cozzolino, V., D’Orazio, M., Lupacchini, M., Marinelli, B., Accorsi, A., Lucci, C., Lancellotti, J., Ballabio, S., Castelli, C., Molteni, D., Besana, R., Tubaldi, L., Perri, F.P., Fusilli, P., D’Incecco, C., Barlafante, G. (2015) A Multicenter, Randomized, Controlled Trial of Osteopathic Manipulative Treatment on Preterms. *PLoS One*. **10** (5), pp. e0127370.
  8. Cerritelli, F., Pizzolorusso, G., Ciardelli, F., La Mola, E., Cozzolino, V., Renzetti, C., D’Incecco, C., Fusilli, P., Sabatino, G., Barlafante, G. (2013) Effect of osteopathic manipulative treatment on length of stay in a population of preterm infants: a randomized controlled trial. *BMC Pediatrics*. **13**, 65.
  9. Conde-Agudelo, A., Diaz-Rossello, J.L. (2014) Kangaroo mother care to reduce morbidity and mortality in low birthweight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. **4**.
  10. Coury, H.J.C.G., Moreira, R.F.C. (2009) Evaluation of the effectiveness of workplace exercise in controlling neck, shoulder and low back pain: a systematic review. *Rev Bras Fisioter*. **13**, pp.461-479.
  11. Di Renzo, G.C., Roura, L.C., the European association of perinatal medicine-study group on preterm birth. (2006) Guidelines for the

- management of spontaneous preterm labor. *J. Perinat Med.* **34** (5), pp.359-366.
12. Gagliardi, L., Bellù, R. (2007) Score for Neonatal Acute Physiology (SNAP) or Vermont Oxford Risk-Adjustment Model for Very Low Birth Weight Infants?. *Pediatrics.* **119** (6), pp.1246-7.
  13. Giles, P.D., Hensel, K.L., Pacchia, C.F., Smith, M.L. (2013) Suboccipital decompression enhances heart rate variability indices of cardiac control in healthy subjects. *Journal of Alternative and Complementary Medicine.* **19** (2), pp.92–96.
  14. Goldenberg, R.L. (1994) The prevention of low birth weight and its sequelae. *Preventive Medicine.* **23** (5), pp.627-31.
  15. Goldenberg, R.L., Goepfert, A.R., Ramsey, P.S. (2005) Biochemical markers for the prediction of preterm birth. *American Journal of Obstetrics & Gynecology.* **192** (5), pp.36-46.
  16. Goldenberg, R.L., Hauth, J.C., Andrews, W.W. (2000) Intrauterine infection and preterm delivery. *New England Journal of Medicine.* **342** (20), pp. 1500–1507.
  17. Goldenberg, R.L., Culhane, J.F., Iams, J.D., Romero, R. (2008) Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet.* **371** (9606), pp.75-84.
  18. Grimes-Dennis, J., Berghella, V. (2007) Cervical length and prediction of preterm delivery. *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology.* **19** (2), pp.191-5.

19. Haas, D.M. (2011) Preterm birth. *BMJ Clinical Evidence*. **2011**, pp.1404.
20. Henley, C.E., Ivins, D., Mills, M., Wen, F.K., Benjamin, B.A. (2008) Osteopathic manipulative treatment and its relationship to autonomic nervous system activity as demonstrated by heart rate variability: a repeated measures study. *Osteopathic Medicine and Primary Care*. **2** (7).
21. Hollier, L.M. (2005) Preventing preterm birth: what works, what doesn't. *Obstet Gynecol Surv*. **60** (2), pp.124-31.
22. Hulsey, T.C., Hudson, M.B., Pittard, W.B. 3rd. (1994) Predictors of hospital postdischarge infant mortality: implications for high-risk infant follow-up efforts. *J. Perinatal*. **14** (3), pp.219-225.
23. Johnson, S.M., Kurtz, M.E. (2003) Osteopathic manipulative treatment techniques preferred by contemporary osteopathic physicians. *Journal of the American Osteopathic Association*. **103** (5), pp. 219–224.
24. Joseph, K.S., Demissie, K., Kramer, M.S. (2002) Obstetric intervention, stillbirth, and preterm birth. *Seminars in Perinatology*. **26** (4), pp.250-259.
25. Kenner, C., McGrath, J.M. (2004) Developmental Care of Newborn and Infant. **15**, pp.287-8.



26. Kramer, M.S., Demissie, K., Yang, H., Platt, R.W., Sauvé, R., Liston, R. (2000) The contribution of mild and moderate preterm birth to infant mortality. Fetal and Infant Health Study Group of the Canadian Perinatal Surveillance System. *JAMA*. **284** (7), pp.843-9.
27. Italian Ministry of Health. (2012) *Rapporto annuale sull'attività di ricovero ospedaliero—dati SDO 2011*. Roma: Ministero della salute. Available from: [http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_1690\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1690_allegato.pdf)
28. Magoun, H. (1976) *3rd ed. Osteopathy in the Cranial Field*. Kirksville: Journal Printing Co.
29. Maher, C.G. (2000) A systematic review of workplace interventions to prevent low back pain. *Aust J Physiother*. **46** (4), pp.259-69.
30. Maher, C.G., Sherrington, C., Herbert, R.D., Moseley, A.M., Elkins, M. (2003) Reliability of the PEDro scale for rating quality of randomized controlled trials. *Physical Therapy*. **83** (8), pp.713–721.
31. Martelli, M., Cardinali, L., Barlafante, G., Pizzolorusso, G., Renzetti, C., Cerritelli, F. (2014) Do placebo effect associated with sham osteopathic procedure occur in newborns? Result of a randomized controller trial. *Complementary Therapies in Medicine*. **22** (2), pp.197-202.
32. Meltzer, K.R., Standley, P.R. (2007) Modeled repetitive motion strain and indirect osteopathic manipulative techniques in regulation of human fibroblast proliferation and interleukin secretion. *The*

*Journal of the American Osteopathic Association.* **107** (12), pp. 527–536.

33. Mercer, B.M., Goldenberg, R.L., Meis, P.J., Moawad, A.H., Shellhaas, C., Das, A., Menard, M.K., Caritis, S.N., Thurnau, G.R., Dombrowski, M.P., Miodovnik, M., Roberts, J.M., McNellis, D. (2000) The preterm prediction study: prediction of preterm premature rupture of membranes through clinical findings and ancillary testing. The National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol.* **183** (3), pp.738-45.
34. Mezzacappa, M.A., Rosa, A.C. (2008) Clinical predictors of abnormal esophageal pH monitoring in preterm infants. *Arq Gastroenterol.* **45** (3), pp.234-8.
35. Moster, D., Lie, R.T., Markestad, T. (2008) Long-term medical and social consequences of preterm birth. *N Engl J Med.* **359** (3), pp.262-73.
36. Muddu, G.K., Boju, S.L., Chodavarapu, R. (2013) Knowledge and awareness about benefits of Kangaroo Mother Care. *Indian journal of pediatrics.* **80** (10), pp. 799-803.
37. Narendran, V., Visscher, M.O., Abril, I., Hendrix, S.W., Hoath, S.B. (2010) Biomarkers of epidermal innate immunity in premature and full- term infants. *Pediatric Research.* **67** (4), pp. 382–386.

38. Paul, R.H., Koh, K.S., Monfared, A.H. (1979) Obstetric factors influencing out come in infants weighing from 1,001 to 1,500 grams. *Am J Obstet Gynecol.* **133** (5), pp.503-8.
39. Petrou, S., Khan, K. (2012) Economic costs associated with moderate and late preterm birth: primary and secondary evidence. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine.* **17** (3), pp.170–178.
40. Pizzolorusso, G., Turi, P., Barlafante, G., Cerritelli, F., Renzetti, C., Cozzolino, V., D'Orazio, M., Fusilli, P., Carinci, F., D'Incecco, C. (2011) Effect of osteopathic manipulative treatment on gastrointestinal function and length of stay of preterm infants: an exploratory study. *Chiropr Man Therap.* **19** (1), pp.15.
41. Pizzolorusso, G., Cerritelli, F., Accorsi, A., Lucci, C., Tubaldi, L., Lancellotti, J., Barlafante, G., Renzetti, C., D'Incecco, C., Perri, F.P. (2014) The Effect of Optimally Timed Osteopathic Manipulative Treatment on Length of Hospital Stay in Moderate and Late Preterm Infants: Results from a RCT. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine.* **2014** (243539).
- Romero, R., Mazor, M. (1998) Infection and preterm labor. *Clinical Obstetrics and Gynecology.* **31** (3), pp. 553–584.
42. Romero, R., Espinoza, J., Kusanovic, J., Gotsch, F., Hassan, S., Erez, O., Chaiworapongsa, T., Mazor, M. (2006) The preterm parturition syndrome. *BJOG.* **113**, pp.17–42.
43. Sansavini, A., Guarini, A., Caselli, M.C. (2011) Preterm birth: Neuropsychological profiles and atypical developmental pathways. *Developmental Disabilities Research Reviews.* **17** (2), pp.102-113.

44. Sahni, R., Schulze, K.F., Kashyap, S., Ohira-Kist, K., Fifer, W.P., Myers, M.M. (2000) Maturational changes in heart rate and heart rate variability in low birth weight infants. *Developmental Psychobiology*. **37** (2), pp.73–81.
45. Russell, R.B., Green, N.S., Steiner, C.A., Meikle, S., Howse, J.L., Poschman, K., Dias, T., Potetz, L., Davidoff, M.J., Damus, K., Petrini, J.R. (2007) Cost of hospitalization for preterm and low birth weight infants in the United States. *Pediatrics*. **120** (1), pp.e1-9.
46. Sherrington, C., Herbert, RD, Maher, C.G., Moseley, A.M. (2000) PEDro: a database of randomised trials and systematic reviews in physiotherapy. *Man Ther*. **5**, pp.223–226.
47. Thukral, A., Chawla, D., Agarwal, R., Deorari, A.K., Paul, V.K. (2008) Kangaroo mother care an alternative to conventional care. *Indian journal of pediatrics*. **75** (5), pp.497-503.
48. Vandenplas, Y., Denayer, E., Vandenbossche, T., Vermet, L., Hauser, B., Deschepper, J., Engelen, A. (2008) Osteopathy may decrease obstructive apnea in infants: a pilot study. *Osteopathic Medicine and Primary Care*. **2** (8).
49. Verhagen, A.P., de Vet, H.C, de Bie, R.A, Kessels, A.G, Boers, M., Bouter, L.M., Knipschild, P.G. (1998) The Delphi list: a criteria list for quality assessment of randomized clinical trials for conducting systematic reviews developed by Delphi consensus. *J Clin Epidemiol*. **51** (12), pp.1235-41.

50. Wang, M.L., Dorer, D.J., Fleming, M.P., Catlin, E.A. (2004) Clinical outcomes of near-term infants. *Pediatrics*. **114** (2), pp.372–376.
51. World Health Organization. (2012) Born too soon. The Global Action Report on Preterm Birth. *The Global Action Report on Preterm Birth*. pp.1–126. Available at: [http://www.who.int/pmnch/media/news/2012/201204\\_borntoosoon-report.pdf](http://www.who.int/pmnch/media/news/2012/201204_borntoosoon-report.pdf).
52. World Health Organization and Reproductive Health and Research. (2006) Kangaroo Mother Care a Practical Guide. *Dept. of Reproductive Health and Research*.

## 6. APPENDICE

### Allegato 1. Tavola estrazione dati.

<i>Parametri</i>	<i>studio 1</i>	<i>studio 2</i>	<i>studio 3</i>
anno di pubblicazione	2015	2014	2013
rivista di pubblicazione	PloS One	evidence-based complementary and alternative medicine	BMC pediatrics
impact factor	3.057	1.931	1.813
anno di arruolamento	7/2012-7/2013	10/2010-7/2012	7/2008-12/2009
randomizzazione	computer 1:1	computer 1:1	computer 1:1
ospedali	Macerata, Pescara, Desio	Macerata	pescara
criteri di inclusione	29-37, sesso, no complicazioni congenite, consenso firmato	nati nell'ospedale, GA, 32-37, neonati sani, consenso firmato da genitori o tutori	neonati maschi e femmine entrate nel periodo indicato sopra nel TIN, nati nell'ospedale di pescara, sani senza complicazioni mediche, presenza del consenso dei genitori o del tutore legale
criteri di esclusione	assenza del consenso firmato, presenza di congenite o genetiche malattie, neuropatie neurologiche, cardiovascolari, urinarie, dermatologiche, sospetto o certezza di necrosi enterocolica o ostruzione addominale nascita traumatica, operazione chirurgica, pneumotorace, atelecrasia, HIV, madre sieropositiva o che assume droghe, trasferimento da un altro ospedale o verso un altro ospedale	GA >37 o <32, primo OMT dopo 14 giorni dalla nascita, disordini congeniti o genetici, anomalie cardiovascolari, sospetto o certezza di necrosi enterocolica con o senza perforazione gastrointestinale, sospetto o certezza di ostruzione addominale, paziente prima o dopo trattamento chirurgico, pneumotorace, madri sieropositive HIV o che assumono droga, neonati trasferiti in o da altri ospedali, dimissione entro 48h	GA >37 e <29 OMT dopo 14 giorni dalla nascita, neonato trasferito da o in altro ospedale, madre sieropositiva HIV o assume droghe, pretermine con disordini genetici, anomalie congenite, cardiovascolari, problemi neurologici, sospetto o certezza di ostruzione addominale, prima o dopo intervento chirurgico, pneumotorace o atelecrasia, neonato con sindrome da distress
eta gestazionale	29-37	32-37	29-37
potenza del campione	345	55	55
pazienti arruolati	1169	209	559
pazienti idonei ai criteri di inclusione	695	209	220
pazienti esclusi	0	99	110
pazienti studiati	695 (720-25)	110	110
pazienti gruppo studio	332 (300-8)	55	47 (55-8)
pazienti gruppo controllo	343 (360-17)	55	54 (55-1)
pazienti dropout	8+17=25	0	9
giorni trattamento	martedì e venerdì	martedì e giovedì	martedì e venerdì
durata trattamento	10 min +20 min	20 min (10 min + 10 min)	20 min (10 min + 10 min)
trattamento	valutazione strutturale + trattamento + cure mediche	valutazione strutturale + trattamento + cure mediche	valutazione + trattamento +valutazione + cure mediche
ricerca nella valutazione	disfunzione somatica	disfunzione somatica	disfunzione somatica
tecniche eseguite	rilascio miofasciale e il bilanciamento delle tensioni membranose e legamentose	rilascio miofasciale e il bilanciamento delle tensioni membranose e legamentose	tecniche indirette
trattamento nel controllo	davanti a incubatrice e mani dentro senza toccare il neonato	davanti a incubatrice o alla culla aperta	davanti a incubatrice o al letto
ostepati	omesso	4	8 (4+4)
titolo degli ostepati	omesso	2 valutano gruppo controllo	gruppo controllo 4 valutano
ruolo ostepati	valutazione e trattamento su tutti	certificati ROI (registro degli ostepati d'Italia) 2 valutano e trattano gruppo studio	gruppo studio valutazione e trattamento da 4 + 4 valutazione