

# Effetti del trattamento osteopatico rispetto al tocco statico sulla frequenza cardiaca e sulla saturazione dell'ossigeno nei neonati prematuri: uno studio randomizzato controllato

*Effects of osteopathic treatment versus static touch on heart rate and oxygen saturation in premature babies: A randomized controlled trial*

**Link all'articolo originale:** <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1744388119308722>

**Traduzione a cura di:** Silvia Clara Tuscano

## **Autori:**

Andrea Manzotti a,b,c, Francesco Cerritelli a\*, Erica Lombardia c, Simona La Rocca c, Marco Chiera a, Matteo Gallia c, Gianluca Lista b

a RAISE Lab, Fondazione COME Collaboration, Pescara, Italia

b Divisione di Neonatologia, Ospedale pediatrico "V. Buzzi", ASST-FBF-Sacco, Milano, Italia

c Dipartimento di ricerca, SOMA, Istituto Osteopatia Milano, Milano, Italia

**Giornale:** Complementary Therapies in Clinical Practice

## **Abstract:**

Contesto: il trattamento manipolativo osteopatico (OMT) è stato applicato con successo sui neonati prematuri. Tuttavia, non è stata condotta alcuna ricerca per studiare gli effetti immediati dell'OMT sui parametri fisiologici, quali la saturazione parziale di ossigeno (SpO<sub>2</sub>) e la frequenza cardiaca (FC). Il presente studio si prefiggeva di valutare l'effetto del trattamento osteopatico sui valori della SpO<sub>2</sub> e dell'HR e di confrontarli con quelli provocati da 10 minuti di contatto statico.

*Materiali e metodi:* novantasei neonati pretermine (41 maschi), con età di 33,5 settimane ( $\pm 4,3$ ), peso medio alla nascita di 2067g ( $\pm 929$ ) sono stati reclutati presso l'unità di terapia intensiva neonatale (UTIN) dell'Ospedale Buzzi di Milano, e assegnati casualmente a due gruppi: OMT e Tocco Statico. Ciascuna sessione del protocollo comprendeva: a) registrazione alla linea di base, della durata di 5 min, precedente al tocco, b) procedura del tocco, con durata di 10 minuti, c) registrazione della durata di 5 minuti dopo il tocco. Gli esiti primari e secondari erano, rispettivamente, le variazioni dei valori dell'FC e della SpO<sub>2</sub> rispetto alla linea di base.

*Risultati:* per l'FC, il test ANOVA 2x2 a misure ripetute ha evidenziato un effetto statisticamente significativo ( $F(1,94) = 5,34$ ;  $p < 0,02$ ), indicando che nel gruppo OMT il valore di FC è inferiore in T2 ( $p = 0,006$ ). Viceversa, l'analisi della SpO<sub>2</sub> ha mostrato un aumento del valore di SpO<sub>2</sub>, infatti in T2 il gruppo OMT presentava valori più elevati ( $p = 0,04$ ).

*Conclusione:* i risultati di questo studio indicano che un singolo intervento osteopatico può indurre effetti benefici sui parametri fisiologici dei pretermine.

*Registrazione dello studio:* codice di identificazione ClinicalTrials.gov: NCT03833635 – Data: 7 febbraio 2019.

# Articolo

---

## 1. Introduzione

La nascita prematura, precedente alle 37 settimane di età gestazionale, è una condizione comune che colpisce 1/10 dei neonati, con una stima di 15 milioni di casi all'anno su scala mondiale [1]. Si stima che le complicanze legate alla prematurità causino il 35% delle morti neonatali nel mondo e, dopo la polmonite, sono considerate la seconda causa principale di morte nei bambini di età inferiore ai 5 anni [2,3]. Durante il primo anno di vita, un bambino prematuro presenta condizioni di salute più deboli rispetto a un neonato a termine, associate a ritardi cognitivi e dello sviluppo [4,5]. Al fine di proteggere queste vite così fragili, nelle unità di terapia intensiva neonatale (UTIN) vengono adottati diversi metodi di monitoraggio, come la valutazione della saturazione parziale dell'ossigeno (SpO<sub>2</sub>) e la misurazione della frequenza cardiaca (FC) [6,7]. Queste misure sono tra le più adatte, all'interno di una UTIN, per determinare la risposta biologica allo stress [8].

L'FC postparto nei bambini a termine con respirazione spontanea è superiore a 100 bpm; nel neonato pretermine, l'FC è un parametro rilevante che evidenzia un pericolo nel caso in cui presenti un'alterazione rispetto ai livelli previsti [9,10]. Le anomalie dell'FC possono comparire in caso di sepsi o in altre condizioni che causano problemi funzionali del sistema nervoso autonomo (SNA). Il battito cardiaco subisce l'influsso dell'attività simpatica (noradrenalina) e parasimpatica (acetilcolina), che portano rispettivamente a frequenti piccole accelerazioni e decelerazioni della frequenza [11]. Gli stimoli stressanti e potenzialmente dolorosi aumentano l'attività simpatica, generando così un aumento dell'FC [8,16].

La SpO<sub>2</sub> è fondamentale nella gestione clinica dei neonati prematuri all'interno dell'UTIN. Bassi valori di SpO<sub>2</sub> potrebbero essere correlati con una minore possibilità di sopravvivenza, mentre elevati tassi di SpO<sub>2</sub> potrebbero avere effetti nocivi e risultano associati alla retinopatia dei prematuri e a una maggiore incidenza delle patologie che colpiscono i neonati pretermine [6]. La corretta regolazione dei parametri della SpO<sub>2</sub> potrebbe essere determinata da varie condizioni che si ripercuotono sul sistema cardio-respiratorio del prematuro, come la sindrome da distress respiratorio, oppure potrebbe alterarsi per la presenza degli elevati livelli di stress legati all'ospedalizzazione e alle cure somministrate nell'UTIN [12,13].

Pertanto, è opportuno tenere nella debita considerazione la gestione dello stress in quanto svolge un ruolo fondamentale per l'assistenza ai neonati prematuri, la loro crescita e il loro sviluppo neuropsicologico [17]. Diversi studi hanno evidenziato che nel bambino prematuro si osserva una diminuzione dei livelli di stress in associazione con una particolare modalità di contatto denominata "tocco gentile" [14,17-19]. È stato osservato che questa modalità di contatto manuale ha effetti diretti sull'SNA del neonato: riduce i livelli di cortisolo prodotto dalla risposta allo stress mediata dall'attività simpatica [20,21], con un potenziale miglioramento dell'adattabilità e della salute nel neonato pretermine [22,23]. Il tocco gentile ha caratteristiche neurofisiologiche ben definite: si tratta di uno stimolo tattile lento, con pressione moderata, in grado di stimolare le fibre C-tattili (CT) presenti sulla cute [17]. Queste fibre appartengono al "sistema interocettivo", che raccoglie i segnali afferenti provenienti da tutto il corpo e li integra, soprattutto nella corteccia insulare, per elaborare la migliore risposta possibile agli stressori ambientali, regolando l'asse dello stress, l'SNA e l'attivazione del sistema immunitario [23,24].

L'osteopatia è una forma di medicina basata sulla valutazione e sul trattamento manuali, nell'ambito della quale il "tocco" ha un ruolo fondamentale, in particolare nella gestione clinica del neonato prematuro [17]. Gli osteopati utilizzano un'ampia gamma di tecniche per promuovere l'adattamento e sostenere l'omeostasi/allostasi che è stata alterata dalla compromissione della funzione delle componenti scheletriche, artrodiali e miofasciali della struttura corporea e dei relativi elementi vascolari, linfatici e neurali [25]. L'efficacia del trattamento manipolativo osteopatico (OMT) è

suffragata da crescenti evidenze che ne confermano il beneficio nel trattamento di varie affezioni come la lombalgia [26], l'emicrania [27] e diverse condizioni in ambito pediatrico [28]. Diversi studi condotti su neonati hanno mostrato la sicurezza e l'efficacia dell'OMT nel ridurre la durata della degenza (LOS) e i costi ospedalieri [22,28,29], i sintomi gastrointestinali [30], le asimmetrie craniche, la gestione del piede torto e delle disfunzioni della suzione [31]. Inoltre, il tocco diagnostico osteopatico sembra essere in grado di modulare l'attività dell'SNA, con un'azione antinfiammatoria e iperparasimpatica [23]. Questo effetto sull'SNA è confermato da studi su soggetti adulti, nei quali la misurazione dell'HRV dopo l'OMT ha mostrato un aumento dell'attività parasimpatica e una riduzione dell'attività simpatica [32,33]. Altri studi hanno rilevato l'efficacia dell'OMT sui parametri biologici in vitro [34] e in vivo [35], in particolare la riduzione delle citochine pro-infiammatorie, suffragandone così un ruolo antinfiammatorio [36,37] a livello clinico. Inoltre secondo recenti teorie il "tocco osteopatico", analogamente al "tocco gentile", sarebbe in grado di interagire con le strutture neurologiche attraverso la stimolazione delle fibre CT, migliorando così i processi interocettivi che si svolgono nella regione insulare e il conseguente influsso sull'organismo [17,23]. Quest'ipotesi implica notevoli possibilità di intervento in termini del neurosviluppo e della prevenzione nei bambini che mostrano, anche dopo la crescita, i segni del costante sovraccarico allostatico che hanno patito come neonati pretermine.

Sulla base di questi presupposti, si è ipotizzato che il tocco osteopatico potrebbe essere un valido sostegno per migliorare i parametri fisiologici dei neonati pretermine nelle UTIN: se l'OMT riuscisse a modificare l'FC e l'SpO<sub>2</sub>, allora l'OMT potrebbe essere una strategia praticabile per contribuire a controllare i livelli di stress nei neonati pretermine e influire positivamente sul loro sviluppo nell'UTIN. Il presente studio si è quindi prefisso di verificarne gli effetti sugli outcome, cioè sull'SpO<sub>2</sub> e sull'FC, e di confrontarlo con 10 minuti di trattamento con un tocco non ottimizzato rispetto alle CT. Secondo quanto consta agli autori, il presente studio rappresenta la prima indagine sull'ipotesi sopra menzionata.

Si è optato per la scelta del tocco statico come procedura comparativa poiché varie tecniche dell'OMT, e in particolare quelle applicate ai neonati pretermine, sono simili a un tipo di tocco statico [22]; tuttavia, l'intenzione del terapeuta che esegue l'OMT è diversa rispetto a quella del semplice tocco statico in quanto, come affermato da Cerritelli e colleghi in un recente studio di neuroimaging, presta particolare attenzione alla risposta neonatale [38].

## **2. Materiali e metodi**

### **2.1. Disegno sperimentale**

La presente sperimentazione è stata effettuata come uno studio clinico randomizzato su due gruppi: (1) OMT e (2) Tocco Statico. Il rapporto di allocazione dei partecipanti è stato di 1:1.

### **2.2. Partecipanti**

I neonati pretermine sono stati reclutati presso l'UTIN dell'ospedale Buzzi di Milano, in Italia, dal mese di marzo 2019 al mese di giugno del 2019.

Per essere inclusi nello studio, i neonati dovevano essere nati all'ospedale Buzzi, con età gestazionale (GA) compresa tra 28,0 e 36,6 settimane e senza instabilità clinica (cioè instabilità respiratoria o cardiovascolare, patologie chirurgiche, nati da madri HIV positive o con dipendenza da sostanze, sepsi) e/o malattie congenite/genetiche. Tutti i bambini sono stati arruolati entro 1 settimana dalla nascita.

Prima di arruolare il neonato nello studio veniva ottenuto il consenso informato scritto dai genitori o dai tutori legali. Lo studio è stato approvato dal competente Comitato etico per le ricerche (38657/2017) e la sperimentazione è stata registrata su ClinicalTrials.gov (codice identificativo: NCT03833635). Durante il periodo dello studio, tutti i bambini hanno continuato a ricevere le terapie cliniche neonatali di routine.

### **2.3. Dimensione del campione**

A causa della scarsità di ricerche in questo campo, non è stato possibile eseguire un calcolo formale delle dimensioni del campione in base ai dati pubblicati nella letteratura osteopatica. Pertanto,

impostando arbitrariamente una dimensione dell'effetto medio ( $d = 0,5$ , secondo la classificazione di Cohen), con  $\alpha = 0,05$  e  $\beta = 0,8$ , abbiamo ottenuto una dimensione del campione pari a 64 partecipanti per gruppo (funzioni "pwr.t.test" e "cohen.ES" del pacchetto software "pwr" R). Per tenere conto del possibile tasso di abbandono, tale numero è stato incrementato del 10%, raggiungendo 71 partecipanti per gruppo, e quindi un campione totale di 142 neonati pretermine. Pertanto sono stati arruolati 145 neonati pretermine, 45 dei quali sono stati esclusi per non aver soddisfatto i criteri di inclusione o per non aver firmato il consenso scritto (Fig. 1).

#### **2.4. Randomizzazione**

I neonati pretermine arruolati sono stati distribuiti in modo casuale in due gruppi: (1) OMT o (2) Tocco Statico. La sequenza di randomizzazione è stata generata al computer in blocchi di dieci, senza stratificazione. Il processo di randomizzazione è stato eseguito e memorizzato presso il centro di coordinamento, sotto la responsabilità di un consulente in informatica.

Pertanto, 100 neonati pretermine sono stati randomizzati in un gruppo da sottoporre a OMT ( $N = 50$ ) e un gruppo da sottoporre a Tocco Statico ( $N = 50$ ). In quest'ultimo gruppo, 4 bambini non hanno potuto ricevere l'intervento programmato a causa di complicanze cliniche, quindi il gruppo destinato al Tocco Statico si è ridotto a 46 partecipanti (Fig. 1).

#### **2.5. Occultamento dell'allocazione**

Il personale dell'UTIN non ha ricevuto alcuna informazione riguardo agli outcome, al protocollo di studio e all'allocazione dei pazienti. Anche la persona incaricata di effettuare l'analisi statistica era in cieco rispetto all'allocazione dei pazienti e non aveva alcun contatto con i pazienti, con gli osteopati o con il personale dell'UTIN. Solo gli osteopati erano al corrente dell'allocazione dei pazienti, ma non avevano alcun ruolo nelle decisioni relative alla gestione dei pazienti.

#### **2.6. Interventi**

I neonati pretermine inclusi nello studio venivano sottoposti a un singolo protocollo della durata di 20 minuti, durante il quale ricevevano l'OMT o il Tocco Statico. Gli interventi venivano effettuati da ricercatori con esperienza nel campo della neonatologia e da osteopati esperti (con esperienza di almeno 5 anni nelle UTIN).

Ciascuna sessione del protocollo comprendeva: a) registrazione alla linea di base, della durata di 5 min, precedente al tocco, b) procedura del tocco, avente durata di 10 minuti, c) registrazione per 5 minuti dopo il tocco. Durante la misurazione alla linea di base, le mani dell'operatore venivano collocate nell'incubatrice al fine di adattarsi alla temperatura della cute del neonato.

Le procedure osteopatiche erano basate sugli studi precedenti [31] e comprendevano una procedura manuale di valutazione e una di trattamento. Per la valutazione manuale, l'osteopata prendeva posizione in piedi accanto alla culla, collocando il palmo della mano craniale sull'occipite del bambino, coprendo con le dita l'intera superficie ossea. La mano caudale veniva collocata sul sacro, coprendo quanta più superficie possibile dell'osso sacro. La valutazione manuale mira a individuare eventuali aree di restrizione della postura o della mobilità. Questa parte durava circa 1 minuto.

La seconda parte della procedura era costituita dal trattamento, basato sui risultati palpatori della valutazione iniziale. Durava circa 9 minuti e mirava a rilasciare le alterazioni rilevate nella tensione e nella mobilità del tessuto. Le tecniche scelte erano quelle già utilizzate in studi precedenti [27-31] che si sono dimostrate sicure nel contesto dei neonati prematuri. In particolare, venivano applicate le tecniche indirette (p. es. craniali, funzionali, di bilanciamento della tensione legamentosa).

Il Tocco Statico veniva somministrato dall'operatore usando la mano dominante. La procedura del tocco, che durava 10 minuti, veniva somministrata sulla regione dorsale del neonato. In particolare, il ricercatore collocava la mano tra la prima vertebra dorsale e l'ultima lombare, coprendo approssimativamente 10 cm. La mano veniva mantenuta in tale posizione per tutta la durata dell'intervallo di 10 minuti, mantenendo approssimativamente la stessa forza ( $\sim 0,3$  N).

Il contatto era sempre a mani nude sulla cute nuda. Tutti i neonati pretermine venivano posti nella culla in decubito laterale, con il lato destro in basso, e mantenuti in questa posizione per l'intero intervento. L'appoggio sul lato destro è stato adottato sulla base del ragionamento clinico, in quanto

riconosciuto come la posizione più favorevole per prevenire potenziali interferenze con tubicini o sonde. I neonati pretermine venivano messi in decubito laterale destro circa 2 minuti prima dell'inizio della registrazione, con la sonda pulsossimetrica già applicata al piede destro.

La frazione di ossigeno inspirato (FiO<sub>2</sub>) veniva mantenuta costante per tutta la sessione. Inoltre, se era prevista la somministrazione di farmaci, quest'ultima avveniva almeno 3 ore prima dell'inizio dell'esperimento/trattamento.

### **2.7. Risultati e monitoraggio fisiologico**

L'outcome primario era il cambiamento dell'FC rispetto alla linea di base, mentre l'outcome secondario era il cambiamento dell'SpO<sub>2</sub> rispetto alla linea di base.

La frequenza dell'SpO<sub>2</sub> e dell'FC veniva monitorata con un pulsossimetro (Masimo Corporation, Irvine, CA, USA). La sonda per pulsossimetria pediatrica veniva applicata intorno al versante dorsale del piede destro del bambino. I segnali fisiologici venivano digitalizzati e registrati a 2 Hz utilizzando il sistema di registrazione fisiologica New Life Box (Advanced Life Diagnostics, Weeer, Germania) con il software Polybench (Advanced Life Diagnostics, Weener, Germania).

### **2.8. Analisi dei dati**

I dati fisiologici venivano emessi in un file in formato .csv, con un punto dati per ogni 0,5 s di registrazione (frequenza di campionamento di 2 Hz). Su base individuale per ciascun partecipante, veniva fatta la media dei dati di ossigenazione e frequenza cardiaca in intervalli di 30 secondi che venivano poi suddivisi per i periodi di base, di contatto e post-tocco. In entrambi i gruppi, sia i periodi riferiti alla linea di base che quelli post-tocco contenevano 10 punti dati per intervallo di tempo, mentre il periodo del tocco conteneva 20 punti dati.

I pulsossimetri possono essere sensibili agli artefatti da movimento: pertanto, per tenere conto dei movimenti non sperimentali che avrebbero potuto produrre valori estremi, per ciascun intervallo (linea di base, tocco e post-tocco) e per ciascun partecipante sono stati individuati i punti dati che risultavano sopra o sotto la media dei campioni relativi a uno specifico periodo in misura maggiore a tre deviazioni standard (SD). Questi punti dati sono stati considerati come artefatti e sostituiti dalla media degli intervalli non artefattuali di quel partecipante per quel periodo.

Considerando l'SpO<sub>2</sub> - sono stati individuati come deformati da artefatti i dati relativi a 9 partecipanti nel periodo della linea di base, 7 nel periodo del tocco e 2 nel periodo post-tocco; tra i partecipanti, ciò rappresentava rispettivamente il 3,5% (34 su 960), l'1,6% (31 su 1920) e lo 0,3% (3 su 960) dei punti dati nei periodi della linea di base, del tocco e del post-tocco. Per quanto concerne l'FC - sono stati individuati come deformati da artefatti i dati relativi a 5 partecipanti nel periodo della linea di base, 5 nel periodo del tocco e 3 nel periodo post-tocco; tra i partecipanti, ciò rappresentava rispettivamente lo 0,5% (5 su 960), lo 0,6% (11 su 1920) e lo 0,6% (6 su 960) dei punti dati nei periodi della linea di base, del tocco e del post-tocco.

Un partecipante del gruppo Tocco Statico è stato escluso dall'analisi SpO<sub>2</sub> in quanto non sono stati rilevati punti dati privi di artefatti nel periodo di riferimento. Tuttavia, quel partecipante è stato incluso nell'analisi della frequenza cardiaca.

Successivamente, sia per i dati relativi all'ossigenazione che alla frequenza cardiaca, ogni punto dati relativo al periodo del tocco e del post-tocco è stato convertito in variazione rispetto alla linea di base sottraendo, per ogni partecipante, il valore medio della linea di base relativo a ciascun intervallo relativo ai periodi del tocco e del post-tocco.

### **2.9. Analisi statistica**

Le caratteristiche generali dei gruppi OMT e Tocco Statico, la GA, il peso alla nascita, la frequenza cardiaca e la saturazione dell'ossigeno alla linea di base sono state confrontate usando il t-test a campioni indipendenti. La distribuzione di genere tra i gruppi è stata confrontata usando il test  $\chi^2$ .

Per valutare le differenze tra i gruppi (OMT contrapposto a Tocco Statico) nel tempo (tocco, cioè T1-T0, contrapposto a post-tocco, cioè T2-T0) per l'FC e l'SpO<sub>2</sub>, è stato eseguito un 2 × 2 ANOVA a misure ripetute usando il Gruppo come between factor e il Tempo come within factor. Questa procedura è stata eseguita utilizzando la funzione "aov\_ez" del pacchetto "afex" R. I dati utilizzati per

questo modello sono stati ottenuti calcolando la variazione individuale rispetto ai valori della linea di base, sia per la frequenza cardiaca che per la saturazione di ossigeno, in entrambi i periodi del tocco e del post-tocco.

Vale la pena notare che l'ANOVA è considerato un metodo robusto anche quando i dati mostrano una violazione della normalità, il che non implica necessariamente la violazione dell'omogeneità della varianza [39]. Per fare ulteriori confronti tra i fattori between e within, sono stati applicati sei t test di Welch a 2 campioni post-hoc usando la correzione Bonferroni (funzione "pairwise.t.test" R) sui dati del singolo partecipante. Il t-test di Welch a 2 campioni è un metodo valido che può essere applicato anche in caso di violazione della normalità e dell'eteroscedasticità [40,41]. Il livello di significatività è stato impostato con  $\alpha = 0,05$  e adeguato per i test post-hoc.

Dal momento che l'intervento è stato somministrato solo a 96 pazienti, è stata condotta un'analisi post-hoc per studiare ulteriormente la potenza dello studio: in effetti, secondo il calcolo aprioristico della potenza, avrebbero dovuto essere 142. Inoltre, per calcolare le stime della dimensione del campione sulla base di diverse ipotesi metodologiche e statistiche (cioè livelli di potenza e alfa) [42], sono state condotte due analisi di simulazione Monte Carlo [43,44]. I dettagli di queste analisi sono disponibili nel Materiale supplementare.

I dati sono stati analizzati utilizzando il software gratuito R (Versione 3.4.1, The R Foundation for Statistical Computing).

### **3. Risultati**

#### **3.1. Caratteristiche del campione e misure alla linea di base**

Sono stati arruolati 145 neonati pretermine, 45 dei quali sono stati esclusi per non aver soddisfatto i criteri di inclusione o perché non è stato firmato il consenso scritto (Fig. 1). Pertanto, 100 neonati pretermine sono stati randomizzati in un gruppo da sottoporre a OMT ( $N = 50$ ) e un gruppo da sottoporre a Tocco Statico ( $N = 50$ ). In quest'ultimo gruppo, 4 bambini non hanno potuto ricevere l'intervento programmato a causa di complicanze cliniche, quindi il gruppo destinato al Tocco Statico si è ridotto a 46 partecipanti. I 96 neonati (41 maschi) che hanno completato lo studio avevano un'età di 33,5 settimane ( $\pm 4,3$ ) con un peso medio alla nascita di 2067gr ( $\pm 929$ ).

Alla linea di base, questi due gruppi risultavano paragonabili in termini di età gestazionale, peso alla nascita e sesso, ma non per la frequenza cardiaca e la saturazione dell'ossigeno (Tabella 1).

#### **3.2. Analisi della frequenza cardiaca**

Nella Tabella 2 sono riassunti i dati relativi all'FC nei diversi punti temporali. Per esplorare ulteriormente la differenza tra i gruppi nel tempo, è stato applicato un ANOVA  $2 \times 2$  a misure ripetute che mostra un effetto statisticamente significativo rispetto al tempo  $F(1,94) = 5,34$ ;  $p = 0,018$ , ma non rispetto al gruppo ( $F(1,94) = 0,2910$ ;  $p = 0,59$ ). Per esplorare ulteriormente queste differenze (Fig. 2), sono stati applicati sei t-test Welch accoppiati a 2 campioni corretti tramite Bonferroni per evidenziare che nel gruppo OMT l'FC risultava statisticamente inferiore in T2 ( $p = 0,006$ ). Il gruppo del Tocco Statico non ha mostrato alcun cambiamento significativo tra post-tocco e tocco ( $p = 0,93$ ).

#### **3.3. Analisi della saturazione dell'ossigeno**

La Tabella 2 riporta i dati relativi all'SpO2 nei diversi punti temporali. L'ANOVA ha riscontrato un effetto non significativo rispetto al gruppo ( $F(1,93) = 0,81$ ;  $p = 0,37$ ) e al tempo ( $F(1,93) = 0,1482$ ,  $p = 0,70$ ). Tuttavia, come illustrato nella Fig. 3, i due gruppi hanno mostrato tendenze opposte. Infatti, il campione sottoposto a OMT ha mostrato un aumento della saturazione di ossigeno sia durante il periodo di contatto che post-tocco, mentre nel gruppo sottoposto a Tocco Statico si è osservata una riduzione della saturazione dell'ossigeno durante gli stessi periodi. I t-test accoppiati hanno evidenziato una differenza statisticamente significativa tra i gruppi OMT e Tocco Statico nell'intervallo T2-T0 ( $p = 0,04$ ).

### **4. Discussione**

Per quanto a conoscenza degli autori, il presente studio è stato il primo a valutare l'effetto immediato dell'OMT sull'FCR e l'SpO2 nei neonati pretermine. Poiché sia l'FC che l'SpO2 sono frequentemente utilizzate come indicatori fisiologici nel monitoraggio clinico della salute dei neonati [6-8], il nostro

obiettivo era valutare se l'OMT potesse avere effetti positivi sulla salute dei neonati pretermine e sui livelli di stress grazie alla modifica dell'FC e dell'SpO2.

I risultati mostrano che una sessione di OMT della durata di 10 minuti produce una riduzione della frequenza cardiaca dei neonati pretermine e questo effetto è stato rilevato in particolare nel periodo post-tocco di 5 minuti. Viceversa, il tocco statico non produceva un cambiamento significativo nella frequenza cardiaca dei neonati pretermine. Inoltre, l'OMT è risultato anche associato ad un aumento del livello di saturazione parziale dell'ossigeno, che non è stato rivelato nel gruppo sottoposto al tocco statico, non ottimale per le CT.

I risultati del presente studio estendono quelli di lavori precedenti, esaminando gli effetti fisiologici immediati dell'intervento osteopatico in un campione di neonati prematuri. Cerritelli et al. hanno evidenziato una significativa associazione tra l'applicazione dell'OMT e la riduzione della LOS [28,45]. Questi dati sono stati ulteriormente confermati da una recente revisione sistematica, nella quale Lanaro e colleghi hanno sintetizzato in modo cumulativo i dati relativi all'effetto dell'OMT rispetto al gruppo di controllo, stimando una riduzione della LOS pari a 2,71 giorni (95% CI: 3,99, -1,43;  $p < 0,001$ ) [22]. Inoltre, uno studio molto recente ha confermato questi risultati in un ambiente UTIN diverso [46]. Pertanto, mentre i lavori pubblicati hanno studiato l'effetto clinico dell'OMT focalizzandosi sugli esiti clinici (cioè riduzione della LOS, costi), nel presente studio si è osservato l'effetto dell'OMT, sia durante la sessione l'intervento che immediatamente dopo, utilizzando uno strumento consolidato e affidabile per il monitoraggio delle condizioni dei neonati pretermine.

Questi risultati si sono dimostrati coerenti con i dati precedenti riguardo alla stimolazione tattile che ricorre al tocco o al massaggio con carezze dinamiche, evidenziando un'attività parasimpatica, una riduzione della frequenza cardiaca e di conseguenza della pressione sanguigna [47-51].

Il motivo per cui non abbiamo incluso un gruppo di controllo non sottoposto ad alcuno stimolo fisico è che, siccome il tocco statico è un tipo di tocco frequentemente usato nelle cure perinatali, ci proponevamo di valutare le possibili differenze con un altro tipo di tocco, ovvero l'OMT. Il confronto tra due tipi di tocco ha il vantaggio di consentire lo studio dell'effetto placebo: infatti, i neonati pretermine potrebbero manifestare una minore risposta allo stress solo per il fatto di essere stati toccati [52]. Anche altri studi hanno evidenziato risultati diversi in seguito a vari tipi di tocco (p. es. accarezzamento statico contrapposto a dinamico, pressione leggera contrapposta a moderata) [47-52], analogamente a quanto emerso dal presente studio persino se, nel caso dei neonati, il tocco statico e le tecniche OMT possono essere molto simili [22]. I risultati da noi ottenuti inducono a ipotizzare che, sebbene possa aver agito l'effetto placebo, tuttavia i vari tipi di contatto potrebbero suscitare una risposta organica diversa a seconda di quale specifica via nervosa viene attivata [17].

Per approfondire l'ipotesi che l'intervento osteopatico con un tocco specifico possa suscitare un immediato effetto neurovegetativo e metabolico, si possono esaminare alcuni studi recenti. In effetti, McGlone e colleghi hanno ipotizzato che l'intervento osteopatico potrebbe basarsi su elementi tattili sia di tipo non specifico sia di tipo specifico, e che per comprendere gli effetti del trattamento sarebbe essenziale che si manifestino gli effetti significativi di entrambi i tipi di componenti [17]. Cioè, come precedentemente ipotizzato, l'intervento osteopatico che si avvale di un meccanismo basato sulle fibre CT potrebbe indurre una risposta parasimpatica [23,33]. Infatti, come accade nella maggior parte delle terapie manuali, il tocco può essere considerato come uno stimolo meccanico il quale, se rispetta determinate caratteristiche, può attivare un percorso interocettivo che modula l'ambiente omeostatico/allostatico interno [23,38].

Secondo alcuni, inoltre, l'OMT potrebbe generare una riduzione delle citochine pro-infiammatorie [26,34,35], il che porterebbe ritenere che abbia un ruolo antinfiammatorio [36]. Sebbene nel presente studio non siano state incluse misurazioni metaboliche robuste, dalla ricerca di base sull'animale è emerso che nel topo si ottiene un potenziamento del sistema metabolico applicando un accarezzamento simile a un massaggio [53]. Probabilmente, questo effetto potrebbe essere rilevante anche nel contesto dei neonati prematuri.

I risultati qui riportati hanno evidenziato un immediato aumento dei valori dell'SpO2, il che potrebbe



indicare una rapida reazione metabolica nei neonati pretermine che ricevono l'OMT, mentre la riduzione della frequenza cardiaca post-OMT potrebbe riflettere un successivo effetto parasimpatico. Si può quindi ipotizzare che l'OMT nei neonati pretermine possa produrre un iniziale effetto metabolico-vascolare seguito da una risposta neurovegetativa (parasimpatica). In altre parole l'OMT potrebbe favorire un migliore scambio di ossigeno, attivando una cascata di eventi che inducono la risposta parasimpatica del nervo vago. Questo fenomeno potrebbe iniziare come un processo neurale che comporta una riduzione della frequenza cardiaca [54]. È interessante notare che tale effetto inverso (abbassamento dell'FC e aumento dell'SpO2) potrebbe corrispondere a un minore livello di stress [12,13] e potrebbe essere interpretato come una possibile riduzione dello stress psico-fisico del neonato pretermine [8,52]. In effetti, è stato dimostrato che un miglioramento dell'efficienza della risposta allo stress (migliore equilibrio tra le divisioni simpatica e parasimpatica) migliora l'adattabilità e la salute del bambino pretermine [22,23]. Tuttavia sono necessarie ulteriori ricerche per determinare l'effetto di un intervento osteopatico specifico sulle funzioni neurovegetative e metaboliche.

La mancanza di differenze significative tra i due gruppi durante la somministrazione del tocco, in particolare per quanto concerne la frequenza cardiaca, deve essere discussa tenendo in considerazione le somiglianze tra l'intervento osteopatico e il tocco statico. In effetti, le tecniche osteopatiche utilizzate nel presente studio sono applicate in modo tale che il terapeuta induce, con le mani, un movimento senza intenzione nella parte corporea toccata. Questo tocco potrebbe essere percepito come un tocco "statico". Per esempio, uno studio pilota RCT mirato a valutare gli effetti della terapia craniosacrale sullo sviluppo dei movimenti generali nei neonati pretermine sani non ha evidenziato alcuna differenza rispetto al gruppo di controllo [55]. Tuttavia, uno sguardo più attento ai dati di Raith e colleghi mostra che le differenze non significative potrebbero essere dovute alla dimensione del campione, dal momento che lo studio sembra essere significativamente sottodimensionato. Sono pertanto necessari ulteriori approcci metodologici basati sui dati per determinare il corretto numero di soggetti da arruolare quando ci si avvale di approcci "statici" di questo tipo.

La dimensione del campione utilizzata nel presente studio è stata calcolata arbitrariamente, sulla base della letteratura esistente. Tuttavia, i risultati confermano che lo studio è sottodimensionato, ponendo il rischio di risultati falsi positivi [56]. Per escluderlo, si è fatto ricorso a metodi di simulazione avanzati (si rimanda al Materiale supplementare), dimostrando che il bootstrap dei dati produrrebbe una potenza adeguata sia per l'SpO2 che per l'FC, riducendo il rischio di risultati falsi positivi. È interessante notare che il campione necessario per rilevare una differenza tra i gruppi nel caso dell'FC risulta avere dimensioni doppie rispetto a quello per l'SpO2. Infatti, considerando la seconda simulazione, quella basata sulle medie e le deviazioni standard del presente studio, e postulando la normalità, omoscedasticità e omogeneità delle misure, è possibile ottenere una potenza superiore a 0,8 per rilevare una differenza significativa tra i gruppi rispetto all'SpO2 con 200 partecipanti per gruppo (400 totali), mentre sono necessari 500 partecipanti per gruppo (1000 totali) per rilevare lo stesso effetto nel caso dell'FC. Viceversa, effettuando il calcolo della dimensione del campione basandosi sul metodo di analisi ANOVA e mantenendo la potenza a 0,80, allo scopo di rilevare un effetto significativo per gruppo le dimensioni del campione risultano inferiori, ovvero 100 per gruppo (200 in totale) nel caso dell'SpO2 e 250 (500 in totale) nel caso dell'FC. Pertanto, scegliere l'SpO2 oppure l'HR come outcome primario potrebbe avere conseguenze significative sulla pianificazione dello studio, il che a sua volta potrebbe avere un impatto significativo sulla dimensione del campione, sulla potenza dello studio e quindi sui risultati dello studio.

Per meglio comprendere le differenze nella dimensione del campione a seconda che si studi l'FC o l'SpO2 è necessario considerare le modalità impostate per fare le misurazioni, ottenute con un pulsossimetro avente una frequenza di campionamento a 2 Hz. È stato dimostrato che questo dispositivo è sensibile sia alle variazioni dell'ossigeno che a quelle dell'FC [57-59]. Inoltre, si può sottolineare che la saturazione dell'ossigeno è un parametro fisiologico a reazione rapida rispetto

all'FC, specialmente nei neonati pretermine (in effetti, esiste una correlazione positiva tra l'età gestazionale e la variabilità dell'FC) [15,60]. Di conseguenza, in base a questi elementi si potrebbe avvalorare l'ipotesi sopra menzionata, ovvero che nei neonati pretermine, l'effetto di prima linea dell'OMT sarebbe di tipo metabolico-vascolare, rappresentato dalla variazione della saturazione di ossigeno, a cui farebbe seguito una reazione neurovegetativa, rappresentata dalla variazione della frequenza cardiaca.

È interessante sottolineare che una delle ipotesi neurobiologiche accettate per spiegare l'effetto dell'OMT ha messo in correlazione l'intervento osteopatico con l'interocezione, la sensitizzazione centrale e l'SNA [23,61,62], dove l'SNA potrebbe svolgere un ruolo fondamentale nel modulare i segnali afferenti ed efferenti. I risultati del presente studio, tuttavia, hanno aperto una prospettiva leggermente diversa, almeno per quanto concerne i neonati pretermine. In effetti, il cambiamento metabolico (sistemico) immediato sembrerebbe indurre un effetto di tipo bottom-up, il quale potrebbe a sua volta agire sull'attività dell'SNA. Per verificare quest'assunto saranno necessari ulteriori studi neurobiologici mirati a confrontare in modo sistematico la risposta fisiologica dei sistemi neurovegetativo e metabolico/vascolare.

La presente ricerca ha valutato solo l'effetto acuto che una sessione di OMT della durata di 10 minuti può avere sull'FC e l'SpO<sub>2</sub>, in confronto al tocco statico. Serviranno altri studi per determinare se sono rilevabili effetti clinicamente significativi a lungo termine, se vi siano differenze rispetto alle procedure sintonizzate sul tocco dinamico CT e a quale dosaggio, ovvero quali siano la durata e la frequenza necessarie per ottenere risposte ottimali. Indubbiamente il controllo dei valori di base potrebbe rafforzare i risultati; tuttavia, la variabilità intrinseca dei parametri in questo fragile campione è elevata ed imprevedibile.

## **5 Conclusione**

Il presente studio ha evidenziato che l'OMT produce una riduzione dell'FC nei neonati pretermine e questo effetto è stato osservato in un intervallo di tempo post-tocco della durata di 5 minuti. Il tocco statico non ha prodotto un cambiamento significativo nell'FC dei neonati pretermine. L'OMT è risultato associato anche a un aumento della saturazione parziale dell'ossigeno. Questi risultati suggeriscono che un singolo intervento osteopatico può indurre effetti benefici sui parametri fisiologici dei neonati pretermine. Ciò apre nuove possibilità per ottimizzare i moderni approcci alle cure perinatali.

# Ulteriori informazioni

---

## Finanziamenti

Questa ricerca non ha ricevuto alcuna sovvenzione specifica da agenzie di finanziamento nei settori pubblico, commerciale o no profit.

## Dichiarazione del contributo dei singoli autori

Andrea Manzotti: concettualizzazione, metodologia, ricerca, risorse, supervisione, amministrazione del progetto, scrittura - revisione e modifica. Francesco Cerritelli: concettualizzazione, metodologia, conservazione dei dati, scrittura - bozza originale, scrittura - revisione e modifica. Erica Lombardi: ricerca, scrittura - bozza originale. Simona La Rocca: ricerca, scrittura - revisione e modifica. Marco Chiera: analisi formale, scrittura - bozza originale, scrittura - revisione e modifica. Matteo Galli: conservazione dei dati, scrittura - bozza originale. Gianluca Lista: Convalida, Scrittura - revisione e modifica, risorse, supervisione, amministrazione del progetto.

## Ringraziamenti

Gli autori sono molto grati al prof. Jorge Esteves per il suo aiuto nella revisione critica dell'articolo.

## Abbreviazioni

SNA sistema nervoso autonomo

CT C-tattile

FiO<sub>2</sub> frazione di ossigeno inspirato

GA età gestazionale

FC frequenza cardiaca

LOS durata della degenza

UTIN unità di terapia intensiva neonatale

OMT trattamento manipolativo osteopatico

SpO<sub>2</sub> saturazione parziale dell'ossigeno

SD deviazioni standard

## Appendice A. Dati supplementari

I dati supplementari relativi al presente articolo sono disponibili online all'indirizzo <https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2020.101116>.

# Bibliografia

---

- [1]  
WHO, March of Dimes, PMNCH  
Save the Children. Born Too Soon: the Global Action Report on Preterm Birth  
World Health Organization, Geneva (2012)  
Available from:  
[https://www.who.int/pmnch/media/news/2012/201204\\_borntoosoon-report.pdf](https://www.who.int/pmnch/media/news/2012/201204_borntoosoon-report.pdf)  
Cited 23 July 2019  
Google Scholar
- [2]  
L. Liu, H. Johnson, S. Cousens, J. Perin, S. Scott, J.E. Lawn, et al.  
Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000  
*Lancet*, 379 (9832) (2012 Jun 9), pp. 2151-2161, 10.1016/S0140-6736(12)60560-1  
ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar
- [3]  
H. Blencowe, S. Cousens, M.Z. Oestergaard, D. Chou, A.B. Moller, R. Narwal, et al.  
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) (2012 Jun 9), pp. 2162-2172, 10.1016/S0140-6736(12)60820-4  
ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar
- [4]  
S. Beck, D. Wojdyla, L. Say, A.P. Betran, M. Merialdi, J.H. Requejo, et al.  
The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity  
*Bull. World Health Organ.*, 88 (1) (2010 Jan), pp. 31-38, 10.2471/BLT.08.062554  
CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
- [5]  
N. Marlow, D. Wolke, M.A. Bracewell, M. Samara, EPICure Study Group  
Neurologic and developmental disability at six years of age after extremely preterm birth  
*N. Engl. J. Med.*, 352 (1) (2005 Jan), pp. 9-19, 10.1056/NEJMoa041367  
CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
- [6]  
S. Lakshminrusimha, V. Manja, B. Mathew, G.K. Suresh  
Oxygen targeting in preterm infants: a physiological interpretation  
*J. Perinatol.*, 35 (1) (2015 Jan), pp. 8-15, 10.1038/jp.2014.199  
CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
- [7]  
T. Nakamura, H. Horio, S. Miyashita, Y. Chiba, S. Sato  
Identification of development and autonomic nerve activity from heart rate variability in preterm infants  
*Biosystems*, 79 (1-3) (2005 Jan-Mar), pp. 117-124, 10.1016/j.biosystems.2004.09.006  
ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar
- [8]  
V. Zeiner, H. Storm, K.K. Doheny  
Preterm infants' behaviors and skin conductance responses to nurse handling in the NICU  
*J. Matern. Fetal Neonatal Med.*, 29 (15) (2016), pp. 2531-2536, 10.3109/14767058.2015.1092959  
View Record in ScopusGoogle Scholar
- [9]  
J.M. Perlman, J. Wyllie, J. Kattwinkel, M.H. Wyckoff, K. Aziz, R. Guinsburg, et al.  
Part 7: neonatal resuscitation: 2015 international consensus on cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care science with treatment recommendations  
*Circulation*, 132 (16 Suppl 1) (2015 Oct 20), pp. S204-S241, 10.1161/CIR.0000000000000276  
CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
- [10]  
E. Philippos, A.L. Solevåg, K. Aziz, S. van Os, G. Pichler, M. O'Reilly, et al.  
Oxygen saturation and heart rate ranges in very preterm infants requiring respiratory support at birth  
*J. Pediatr.*, 182 (2017 Mar), pp. 41-46.e2, 10.1016/j.jpeds.2016.11.014

Google Scholar

[11]

B.A. Sullivan, S.M. Grice, D.E. Lake, J.R. Moorman, K.D. Fairchild  
Infection and other clinical correlates of abnormal heart rate characteristics in preterm infants  
*J. Pediatr.*, 164 (4) (2014 Apr), pp. 775-780, 10.1016/j.jpeds.2013.11.038  
ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar

[12]

R. Wu, S.B. Li, Z.F. Tian, N. Li, G.F. Zheng, Y.X. Zhao, et al.  
Lung recruitment maneuver during proportional assist ventilation of preterm infants with acute respiratory distress syndrome  
*J. Perinatol.*, 34 (7) (2014 Jul), pp. 524-527, 10.1038/jp.2014.53  
CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar

[13]

L.L. Harrison, A.K. Williams, M.L. Berbaum, J.T. Stem, J. Leeper  
Physiologic and behavioral effects of gentle human touch on preterm infants  
*Res. Nurs. Health*, 23 (6) (2000 Dec), pp. 435-446, 10.1002/1098-240X(200012)23:63.0.CO;2-P  
View Record in ScopusGoogle Scholar

[14]

S.L. Smith, S. Haley, H. Slater, L.J. Moyer-Mileur  
Heart rate variability during caregiving and sleep after massage therapy in preterm infants  
*Early Hum. Dev.*, 89 (8) (2013 Aug), pp. 525-529, 10.1016/j.earlhumdev.2013.01.004  
ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar

[15]

K. Javorka, Z. Lehotska, M. Kozar, Z. Uhrikova, B. Kolarovszki, M. Javorka, et al.  
Heart rate variability in newborns  
*Physiol. Res.*, 66 (Supplementum 2) (2017 Sep 22), pp. S203-S214  
CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar

[16]

Task Force of the European Society of Cardiology, the North American Society of Pacing and Electrophysiology  
Heart rate variability Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use  
*Eur. Heart J. Mar.*, 17 (3) (1996), pp. 354-381  
Google Scholar

[17]

F. McGlone, F. Cerritelli, S. Walker, J. Esteves  
The role of gentle touch in perinatal osteopathic manual therapy  
*Neurosci. Biobehav. Rev.*, 72 (2017 Jan), pp. 1-9, 10.1016/j.neubiorev.2016.11.009  
ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar

[18]

F.A. Champagne, M.J. Meaney  
Transgenerational effects of social environment on variations in maternal care and behavioral response to novelty  
*Behav. Neurosci.*, 121 (6) (2007 Dec), pp. 1353-1363, 10.1037/0735-7044.121.6.1353  
CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar

[19]

J.L. Menard, D.L. Champagne, M.J.P. Meaney  
Variations of maternal care differentially influence 'fear' reactivity and regional patterns of cFos immunoreactivity in response to the shock-probe burying test  
*Neuroscience*, 129 (2) (2004), pp. 297-308, 10.1016/j.neuroscience.2004.08.009  
ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar

[20]

M.A. Hofer  
Early relationships as regulators of infant physiology and behavior  
*Acta Paediatr. Suppl.*, 397 (1994 Jun), pp. 9-18  
CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar

[21]

R. Miles, F. Cowan, V. Glover, J. Stevenson, N. Modi  
A controlled trial of skin-to-skin contact in extremely preterm infants  
*Early Hum. Dev.*, 82 (7) (2006), pp. 447-455, 10.1016/j.earlhumdev.2005.11.008  
2006 Jul

ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar

[22]

D. Lanaro, N. Ruffini, A. Manzotti, G. Lista

Osteopathic manipulative treatment showed reduction of length of stay and costs in preterm infants: a systematic review and meta-analysis

Medicine (Baltim.), 96 (12) (2017 Mar), Article e6408, 10.1097/MD.0000000000006408

CrossRefGoogle Scholar

[23]

G. D'Alessandro, F. Cerritelli, P. Cortelli

Sensitization and interoception as key neurological concepts in Osteopathy and other manual medicines

Front. Neurosci., 10 (2016 Mar 10), p. 100, 10.3389/fnins.2016.00100

Google Scholar

[24]

A.D. Craig

How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body

Nat. Rev. Neurosci., 3 (8) (2002 Aug), pp. 655-666, 10.1038/nrn894

CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar

[25]

WHO

Benchmarks for Training in Osteopathy

World Health Organization, Geneva (2010)

Available from:

<https://www.who.int/medicines/areas/traditional/BenchmarksforTraininginOsteopathy.pdf>

Cited 23 July 2019

Google Scholar

[26]

J.C. Licciardone, D.E. Minotti, R.J. Gatchel, C.M. Kearns, K.P. Singh

Osteopathic manual treatment and ultrasound therapy for chronic low back pain: a randomized controlled trial

Ann. Fam. Med., 11 (2) (2013 Mar-Apr), pp. 122-129, 10.1370/afm.1468

CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar

[27]

F. Cerritelli, L. Ginevri, G. Messi, E. Caprari, M. Di Vincenzo, C. Renzetti, et al.

Clinical effectiveness of osteopathic treatment in chronic migraine: 3-Armed randomized controlled trial

Compl. Ther. Med., 23 (2) (2015 Apr), pp. 149-156, 10.1016/j.ctim.2015.01.011

ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar

[28]

F. Cerritelli, G. Pizzolorusso, C. Renzetti, V. Cozzolino, M. D'Orazio, M. Lupacchini, et al.

A multicenter, randomized, controlled trial of osteopathic manipulative treatment on preterms

PloS One, 10 (5) (2015 May 14), Article e0127370, 10.1371/journal.pone.0127370

CrossRefGoogle Scholar

[29]

G. Pizzolorusso, F. Cerritelli, A. Accorsi, C. Lucci, L. Tubaldi, J. Lancellotti, 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

Evid. base Compl. Alternative Med., 2014 (2014), p. 243539, 10.1155/2014/243539

Google Scholar

[30]

G. Pizzolorusso, P. Turi, G. Barlafante, F. Cerritelli, C. Renzetti, V. Cozzolino, et al.

Effect of osteopathic manipulative treatment on gastrointestinal function and length of stay of preterm infants: an exploratory study

Chiropr. Man. Ther., 19 (1) (2011 Jun 28), p. 15, 10.1186/2045-709X-19-15

CrossRefGoogle Scholar

[31]

F. Cerritelli, M. Martelli, C. Renzetti, G. Pizzolorusso, V. Cozzolino, G. Barlafante

Introducing an osteopathic approach into neonatology ward: the NE-O model

Chiropr. Man. Ther., 22 (2014 May 9), p. 18, 10.1186/2045-709X-22-18

CrossRefGoogle Scholar

[32]

- C.E. Henley, D. Ivins, M. Mills, F.K. Wen, B.A. Benjamin  
Osteopathic manipulative treatment and its relationship to autonomic nervous system activity as demonstrated by heart rate variability: a repeated measures study  
*Osteopath. Med. Prim. Care*, 2 (2008 Jun 5), p. 7, 10.1186/1750-4732-2-7  
[CrossRefGoogle Scholar](#)  
[33]
- N. Ruffini, G. D'alessandro, N. Mariani, A. Pollastrelli, L. Cardinali, F. Cerritelli  
Variations of high frequency parameter of heart rate variability following osteopathic manipulative treatment in healthy subjects compared to control group and sham therapy: randomized controlled trial  
*Front. Neurosci.*, 9 (2015 Aug 4), p. 272, 10.3389/fnins.2015.00272  
[Google Scholar](#)  
[34]
- K.R. Meltzer, P.R. Standley  
Modeled repetitive motion strain and indirect osteopathic manipulative techniques in regulation of human fibroblast proliferation and interleukin secretion  
*J. Am. Osteopath. Assoc.*, 107 (12) (2007 Dec), pp. 527-536  
[View Record in ScopusGoogle Scholar](#)  
[35]
- J.C. Licciardone, C.M. Kearns, L.M. Hodge, M.V. Bergamini  
Associations of cytokine concentrations with key osteopathic lesions and clinical outcomes in patients with nonspecific chronic low back pain: results from the OSTEOPATHIC Trial  
*J. Am. Osteopath. Assoc.*, 112 (9) (2012 Sep), pp. 596-605  
[CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar](#)  
[36]
- B.F. Degenhardt, J.C. Johnson, C. Fossum, C.T. Andicochea, M.K. Stuart  
Changes in cytokines, sensory tests, and self-reported pain levels after manual treatment of low back pain  
*Clin. Spine Surg.*, 30 (6) (2017 Jul), pp. E690-E701, 10.1097/BSD.0000000000000231  
[CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar](#)  
[37]
- G. Parravicini, A. Bergna  
Biological effects of direct and indirect manipulation of the fascial system. Narrative review  
*J. Bodyw. Mov. Ther.*, 21 (2) (2017 Apr), pp. 435-445, 10.1016/j.jbmt.2017.01.005  
[ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar](#)  
[38]
- F. Cerritelli, P. Chiacchiaretta, F. Gambi, A. Ferretti  
Effect of continuous touch on brain functional connectivity is modified by the operator's tactile attention  
*Front. Hum. Neurosci.*, 11 (2017 Jul 20), p. 368, 10.3389/fnhum.2017.00368  
[Google Scholar](#)  
[39]
- M.J. Blanca, R. Alarcón, J. Arnau, R. Bono, R. Bendayan  
Non-normal data: is ANOVA still a valid option?  
*Psicothema*, 29 (4) (2017 Nov), pp. 552-557, 10.7334/psicothema2016.383  
[View Record in ScopusGoogle Scholar](#)  
[40]
- A. Field, J. Miles, Z. Field  
Discovering Statistics Using R  
Sage publications, Los Angeles (2012)  
[Google Scholar](#)  
[41]
- B. Weaver  
Silly or Pointless Things People Do when Analyzing Data: 1. Conducting a Test of Normality as a Precursor to a T-Test.  
Northern Health Research Conference  
(2011)  
June 10-11  
[Google Scholar](#)  
[42]
- B. Weaver  
Does Statistical Significance Really Prove that Power Was Adequate? Northern Health Research Conference

(2013)  
June 4-6  
Google Scholar  
[43]  
G.J. Kerns  
Power and Sample Size for Repeated Measures ANOVA with R  
(2013)  
Available from:  
<http://gjkerns.github.io/R/2012/01/20/power-sample-size.html>  
Cited 23 July 2019  
Google Scholar  
[44]  
K. Kleinman, S.S. Huang  
Calculating power by bootstrap, with an application to cluster-randomized trials  
EGEMS (Wash DC), 4 (1) (2016 Feb 9), p. 1202, 10.13063/2327-9214.1202  
Google Scholar  
[45]  
F. Cerritelli, G. Pizzolorusso, F. Ciardelli, E. La Mola, V. Cozzolino, C. Renzetti, et al.  
Effect of osteopathic manipulative treatment on length of stay in a population of preterm infants: a randomized controlled trial  
BMC Pediatr., 13 (2013 Apr 26), p. 65, 10.1186/1471-2431-13-65  
Google Scholar  
[46]  
L. Vismara, A. Manzotti, A.G. Tarantino, G. Bianchi, A. Nonis, S. La Rocca, et al.  
Timing of oral feeding changes in premature infants who underwent osteopathic manipulative treatment  
Compl. Ther. Med., 43 (2019 Apr), pp. 49-52, 10.1016/j.ctim.2019.01.003  
ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar  
[47]  
M.A. Diego, T. Field, C. Sanders, M. Hernandez-Reif  
Massage therapy of moderate and light pressure and vibrator effects on EEG and heart rate  
Int. J. Neurosci., 114 (1) (2004 Jan), pp. 31-44, 10.1080/00207450490249446  
View Record in ScopusGoogle Scholar  
[48]  
M.A. Diego, T. Field, M. Hernandez-Reif  
Vagal activity, gastric motility, and weight gain in massaged preterm neonates  
J. Pediatr., 147 (1) (2005 Jul), pp. 50-55, 10.1016/j.jpeds.2005.02.023  
ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar  
[49]  
M.A. Diego, T. Field, M. Hernandez-Reif  
Preterm infant weight gain is increased by massage therapy and exercise via different underlying mechanisms  
Early Hum. Dev., 90 (3) (2014 Mar), pp. 137-140, 10.1016/j.earlhumdev.2014.01.009  
ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar  
[50]  
T. Field, M.A. Diego, M. Hernandez-Reif, O. Deeds, B. Figuereido  
Moderate versus light pressure massage therapy leads to greater weight gain in preterm infants  
Infant Behav. Dev., 29 (2006 Dec), pp. 574-578  
ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar  
[51]  
I. Lund, T. Lundeberg, M. Kurosawa, K. Uvnäs-Moberg  
Sensory stimulation (massage) reduces blood pressure in unanaesthetized rats  
J. Auton. Nerv. Syst., 78 (1) (1999 Oct 8), pp. 30-37  
ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar  
[52]  
B. Major, L. Rattazzi, S. Brod, I. Pilipović, G. Leposavić, F. D'Acquisto  
Massage-like stroking boosts the immune system in mice  
Sci. Rep., 5 (2015 Jun 5), p. 10913, 10.1038/srep10913  
Google Scholar  
[53]



S.D. Rosen

From heart to brain: the genesis and processing of cardiac pain

Can. J. Cardiol., 28 (2 Suppl) (2012 Mar-Apr), pp. S7-S19, 10.1016/j.cjca.2011.09.010

ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar

[54]

T. Field

Preterm newborn pain research review

Infant Behav. Dev., 49 (2017 Nov), pp. 141-150, 10.1016/j.infbeh.2017.09.002

ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar

[55]

W. Raith, P.B. Marschik, C. Sommer, U. Maurer-Fellbaum, C. Amhofer, A. Avian, et al.

General Movements in preterm infants undergoing craniosacral therapy: a randomised controlled pilot-trial

BMC Compl. Alternative Med., 16 (2016 Jan 13), p. 12, 10.1186/s12906-016-0984-5

Google Scholar

[56]

R.M. Christley

Power and error: increased risk of false positive results in underpowered studies

Open Epidemiol. J., 3 (2010), pp. 16-19

CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar

[57]

N. Lutter, E. Kozma, C. Rauschmayer, J. Schuettler

Rapid changes in heart rate and oxygen saturation decrease the clinical performance of motion-resistant pulse oximeters

Proceeding from the Society for Technology in Anesthesia Annual Meeting (2003)

Google Scholar

[58]

S.J. Barker

Motion-resistant" pulse oximetry: a comparison of new and old models

Anesth. Analg., 95 (4) (2002 Oct), pp. 967-972, 10.1097/00000539-200210000-00033

View Record in ScopusGoogle Scholar

[59]

W.W. Hay Jr., D.J. Rodden, S.M. Collins, D.L. Melara, K.A. Hale, L.M. Fashaw

Reliability of conventional and new pulse oximetry in neonatal patients

J. Perinatol., 22 (5) (2002 Jul-Aug), pp. 360-366, 10.1038/sj.jp.7210740

CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar

[60]

C. McClure, S.Y. Jang, K. Fairchild

Alarms, oxygen saturations, and SpO2 averaging time in the NICU

J. Neonatal Perinat. Med., 9 (4) (2016), pp. 357-362, 10.3233/NPM-16162

CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar

[61]

G. Frye

Integrating osteopathic approaches based on biopsychosocial therapeutic mechanisms. Part 1: the mechanisms

Int. J. Osteopath. Med., 25 (2017), pp. 30-41, 10.1016/j.ijosm.2017.05.002

View Record in ScopusGoogle Scholar

[62]

D.J. Edwards, H. Young, R. Johnston

The immediate effect of therapeutic touch and deep touch pressure on range of motion, interoceptive accuracy and heart rate variability: a randomized controlled trial with moderation analysis

Front. Integr. Neurosci., 12 (2018 Sep 21), p. 41, 10.3389/fnint.2018.00041

# Allegati

---

- [Tab.2](#)
- [Tab.1](#)
- [Fig.3](#)
- [Fig.2](#)
- [Fig.1](#)



Dichiarazione di conflitto di interesse  
Nessuna.