

Studio multicentrico, randomizzato e controllato sul trattamento manipolativo osteopatico nei pretermine

A Multicenter, Randomized, Controlled Trial of Osteopathic Manipulative Treatment on Preterms

Link all'articolo originale: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0127370>

Traduzione a cura di: Silvia Clara Tuscano

Autori:

Francesco Cerritelli(1,2), Gianfranco Pizzolorusso(2), Cinzia Renzetti(2), Vincenzo Cozzolino(2), Marianna D'Orazio(2), Mariacristina Lupacchini(2), Benedetta Marinelli(2), Alessandro Accorsi(1,2), Chiara Lucci(1,2), Jenny Lancellotti(2), Silvia Ballabio(3), Carola Castelli(3), Daniela Molteni(3), Roberto Besana(3), Lucia Tubaldi(4), Francesco Paolo Perri(4), Paola Fusilli(5), Carmine D'Incecco(5), Gina Barlafante(2)

(1) Clinical-based Human Research Department, Centre for Osteopathic Medicine—C.O.ME. Collaboration, Pescara, Italia, (2) Accademia Italiana Osteopatia Tradizionale, Pescara, Italia, (3) Unità di Terapia Intensiva Neonatale — Ospedale di Desio, Desio, Italia, (4) Unità di Terapia Intensiva Neonatale — Ospedale di Macerata, Italia, (5) Unità di Terapia Intensiva Neonatale — Ospedale di Pescara, Italia

Giornale: PLoS ONE 10(5): e0127370. doi:10.1371/journal.pone.0127370

Abstract:

Contesto

Nonostante alcune evidenze preliminari, rimane in gran parte da stabilire se il trattamento manipolativo osteopatico possa migliorare gli esiti clinici nei pretermine.

Materiali e metodi

Il presente studio clinico multicentrico, randomizzato, in singolo cieco e a gruppi paralleli ha arruolato neonati con età gestazionale compresa tra 29 e 37 settimane e privi da complicanze congenite, in 3 diverse unità di terapia intensiva neonatale di strutture pubbliche. I neonati prematuri sono stati assegnati in modo casuale alla terapia prenatale consueta (gruppo di controllo) o al trattamento manipolativo osteopatico (gruppo di studio). Come outcome primario è stata misurata la differenza

media nella durata della degenza ospedaliera tra i gruppi.

Risultati

I neonati, in totale 695, sono stati assegnati in modo casuale al gruppo di studio (n = 352) oppure al gruppo di controllo (n = 343). Tra i due gruppi è stata osservata una differenza statisticamente significativa per quanto concerne l'obiettivo primario (rispettivamente 13,8 e 17,5 giorni per il gruppo di studio e per quello di controllo, $p < 0,001$, dimensione dell'effetto: 0,31). L'analisi multivariata ha dimostrato una riduzione del periodo di degenza pari a 3,9 giorni (IC 95% compreso tra -5,5 e -2,3, $p < 0,001$). Inoltre, rispetto alle cure tradizionali, nel gruppo trattato sono emerse riduzioni significative in termini di costi (differenza tra il gruppo di studio e quello di controllo: 1.586,01 €; IC 95% compreso tra 1.087,18 e 6.277,28; $p < 0,001$), ma non nell'aumento ponderale giornaliero. L'intervento osteopatico non è risultato associato ad alcuna complicazione.

Conclusioni

Il trattamento osteopatico ha ridotto significativamente il numero dei giorni di degenza in ospedale e si è rivelato vantaggioso in termini di costi su un'ampia coorte di neonati prematuri.

Articolo

Introduzione

Si definisce nascita pretermine il caso in cui il parto avviene prima del completamento della 37a settimana di gestazione, che costituisce uno dei principali determinanti della morbidità neonatale [1]. Gli effetti a lungo termine sono spesso associati a complicanze fisiche e psicologiche, nonché ad elevati costi economici [2]. Nei paesi sviluppati, i tassi delle nascite pretermine variano dal 7,5% al 12,5% dei nati vivi [1,2]. Queste cifre sembrano essere in crescita [3]. In Europa, la prevalenza delle nascite premature si attesta al 6% (dal 5,8 al 6,7) di tutti i parti [2,4]. Le nascite pretermine si possono ulteriormente suddividere in base all'età gestazionale (EG): il 5% delle nascite pretermine si verifica a meno di 28 settimane (prematùrità estrema), il 15% a 28-31 settimane (prematùrità grave), il 20% a 32-34 settimane (prematùrità moderata) e il 60-70% a 35-37 settimane (prematùrità tardiva). Le nascite pretermine moderate e tardive sono cinque volte più frequenti delle nascite antecedenti alla 32a settimana di gestazione e, attualmente, i loro effetti sulla salute pubblica sono poco studiati [5]. Nel corso degli ultimi tre decenni è registrato un aumento del 31% del tasso di nascite pretermine negli Stati Uniti, due terzi delle quali erano prematùrità tardive (al completamento di 34-36 settimane di gestazione) [6]. La durata della degenza (LOS) è uno dei principali outcome clinici, un valore che le Unità di terapia intensiva neonatale (UTIN) utilizzano come indice per l'efficacia degli interventi. La LOS sembra essere associata alla EG e al peso alla nascita [7]. I bambini nati con la EG più bassa presentano periodi di degenza più prolungati e il massimo rischio di sviluppare patologie cliniche. Inoltre, è stato documentato che quanto minore è il peso dei neonati pretermine alla nascita tanto è maggiore il rischio di gravi complicanze cliniche e quindi di un aumento della LOS [8]. In Italia, in riferimento alle categorie diagnostiche (DRG) correlate, l'Istituto Superiore di Sanità ha indicato una LOS media compresa tra quattro e 135 giorni [9]. Secondo le stime relative all'anno 2005, i costi per i nati pretermine hanno superato i 26,2 miliardi di US \$ (~ 20 miliardi di €) mentre la media delle spese mediche nel corso del primo anno di vita è stata calcolata in 32.325 US \$ (~ 24.500 €) [10]. In Italia, il costo giornaliero per neonato varia tra 264 \$ (200 €) e 660 \$ (500 €) a seconda delle condizioni di salute dei neonati [9], laddove i neonati pretermine pesano sui sistemi sanitari in modo significativamente maggiore rispetto ai neonati a termine [11].

Ai neonati prematuri sono stati somministrati i trattamenti delle medicine complementari e alternative (CAM). L'osteopatia è una forma di CAM che non fa ricorso ai farmaci e utilizza un approccio manuale per la diagnosi e il trattamento delle 'disfunzioni somatiche'. Le disfunzioni somatiche sono quelle regioni corporee dove la trama del tessuto è alterata, l'ampiezza del movimento risulta limitata e sono presenti dolorabilità e asimmetria. Inoltre, queste regioni sono caratterizzate da uno stato pro-infiammatorio e da un controllo neurovegetativo alterato. Anche se il trattamento manipolativo osteopatico (TMO) è largamente applicato nel contesto dell'assistenza sanitaria, in particolare per i problemi muscoloscheletrici, finora sono stati condotti pochi studi clinici osteopatici per esplorarne il ruolo e l'impatto nella terapia dei neonati prematuri. Nel 2011, Pizzolorusso e colleghi hanno osservato una diminuzione significativa del rischio che la LOS si protrasse per più di 28 giorni (OR = 0,22; IC 95% compreso tra 0,09 e 0,51) nei neonati sottoposti a TMO [12]. Due anni più tardi, Cerritelli e collaboratori hanno dimostrato l'effetto positivo del TMO rispetto alle cure mediche di routine nel ridurre i giorni di ricovero (-5,906; IC 95% compreso tra -7,944 e -3,869) e i costi [13]. Nonostante questi risultati siano positivi, devono comunque essere considerati preliminari.

Lo scopo di questo studio multicentrico randomizzato e controllato, condotto a livello nazionale, è duplice. In primo luogo, volevamo verificare la riproducibilità dei risultati degli studi precedenti svolgendo l'indagine su una scala più ampia. Nello specifico, abbiamo studiato la misura in cui il TMO

risulta efficace nel ridurre i giorni di ricovero in un campione di neonati prematuri arruolati in tre UTIN italiane. In secondo luogo, abbiamo indagato l'efficacia del TMO nella riduzione dei costi e nell'aumento ponderale quotidiano.

Materiali e metodi

Contesto di ricerca

Dal 1 luglio 2012 al 31 agosto 2013, abbiamo arruolato i neonati ricoverati in tre UTIN italiane, secondarie e terziarie, dopo l'approvazione dello studio da parte del comitato etico dell'ospedale di Macerata (n° 22 / int./ CEI / 27239) e la registrazione del protocollo (ClinicalTrials.gov, NCT01645137). I genitori o chi ne faceva le veci hanno aderito al consenso informato per iscritto. Il protocollo per questo studio e la relativa lista di controllo CONSORT sono disponibili come informazioni di supporto; vedi Lista di controllo S1 e protocollo S1.

Pazienti

I neonati pretermine ricoverati nell'UTIN erano eleggibili per l'arruolamento. I bambini con età gestazionale compresa tra 29 e 37 settimane, di entrambi i sessi, esenti da complicanze congenite e per cui era stato firmato il consenso informato erano eleggibili per l'inclusione. I criteri di esclusione, applicati sia in occasione dell'arruolamento che durante il periodo dello studio, comprendevano: la mancanza di consenso dei genitori, la presenza di qualsiasi malattia congenita o genetica, neoplasie, anomalie neurologiche, cardiovascolari, urinarie o ematologiche, enterocolite necrotizzante od ostruzione addominale conclamata o sospetta, trauma da parto, pazienti sottoposti a chirurgia, pneumoperitoneo, atelettasia, nati da madre HIV sieropositiva/tossicodipendente e provenienti da altro ospedale o trasferiti altrove.

Tipo di studio e outcome

L'obiettivo primario di questa sperimentazione clinica multicentrica randomizzata, a singolo cieco e in gruppi paralleli era valutare l'efficacia del TMO nel ridurre la LOS. Gli obiettivi secondari erano la riduzione dei costi e l'aumento ponderale giornaliero.

Randomizzazione e mascheramento

Abbiamo randomizzato i pazienti dal primo giorno di vita, assegnandoli in un rapporto 1:1 al gruppo TMO o al gruppo di controllo. È stata effettuata una randomizzazione a blocchi in base a una lista generata dal computer, con dimensione di dieci elementi per blocco, stratificata in base al sito dello studio. La randomizzazione è stata effettuata e memorizzata nel centro di coordinamento e un consulente di tecnologia informatica è stato nominato responsabile per il processo. Il personale dell'UTIN non era a conoscenza del disegno dello studio né degli outcome. Inoltre, non conoscevano l'assegnazione dei pazienti, dal momento che tutti i bambini venivano toccati dagli osteopati. Solo gli osteopati conoscevano l'allocazione dei pazienti. Inoltre, gli operatori che somministravano il TMO non potevano intervenire in alcun modo nelle decisioni relative alla terapia del paziente.

Procedura osteopatia

Le procedure osteopatiche comprendevano una valutazione strutturale seguita da un trattamento. La valutazione strutturale veniva effettuata con il neonato coricato nella culla o nell'incubatrice aperta ed era mirato a diagnosticare le disfunzioni somatiche [14]. Comprende una rigorosa e precisa

valutazione manuale del cranio, del rachide, del bacino, dell'addome, degli arti superiori e inferiori al fine di individuare le regioni corporee affette da un'alterazione secondo i criteri TART (Tissue alteration, Asymmetry, Range of motion and Tenderness - alterazione del tessuto, asimmetria, ampiezza del movimento e dolorabilità) [14]. Il trattamento includeva l'applicazione di una gamma selezionata di tecniche manipolative volte ad alleviare le disfunzioni somatiche. Le tecniche utilizzate erano conformi ai parametri di riferimento in materia di trattamento osteopatico disponibili nella letteratura medica e si limitavano a tecniche indirette quali ad esempio: rilascio miofasciale e bilanciamento della tensione legamentosa / membranosa. L'interasessione durava 30 minuti, di cui dieci erano dedicati alla valutazione e 20 al trattamento. Il TMO veniva somministrato da osteopati registrati con esperienza nel campo della neonatologia.

I neonati assegnati al gruppo di controllo ricevevano solo la terapia di routine e la valutazione strutturale. La valutazione strutturale durava dieci minuti. Per mantenere il personale dell'UTIN in cieco durante i successivi 20 minuti, gli osteopati non abbandonavano la loro posizione accanto all'incubatrice, mantenendo le mani all'interno, ma senza toccare il bambino.

I neonati assegnati al gruppo di studio venivano sottoposti al TMO oltre alle terapie consuete. Per l'intero periodo della degenza ospedaliera, le terapie osteopatiche venivano somministrate bisettimanalmente nei giorni di martedì e venerdì.

Inserimento ed esportazione dei dati

La raccolta dei dati è stata eseguita utilizzando un software ad hoc, sviluppato a livello locale, denominato EBOM-GCCN [13]. Il personale dell'UTIN raccoglieva quotidianamente le informazioni che medici e infermieri avevano annotato in cartella clinica, dal momento del ricovero del neonato fino alla dimissione.

Gli osteopati raccoglievano i dati della cartella osteopatica due volte alla settimana, quando veniva somministrata la terapia osteopatica.

Abbiamo anche raccolto e incluso i dati materni: complicazioni della gravidanza, gestazione singola o multipla, presentazione del feto, tipo di parto, rottura prematura delle membrane, distacco della placenta e qualsiasi altra complicanza.

I dati raccolti per i neonati comprendevano: sesso, età gestazionale, neonati piccoli per GA, peso alla nascita, complicanze neonatali (diagnosticate alla nascita e durante l'ospedalizzazione), DRG al momento della dimissione.

Una commissione indipendente per il monitoraggio dei dati e della sicurezza verificava periodicamente l'efficacia e la sicurezza dei dati. Per caratterizzare il tasso a cui veniva sottoposto l'errore di tipo I è stato usato il metodo sequenziale a gruppi; la funzione scelta è stata quella della generalizzazione di Lan-Demets nel limite di O'Brien-Fleming [15]. La commissione addetta al monitoraggio ha effettuato due analisi ad interim e si è assunta la responsabilità dell'esportazione dei dati.

Misure degli outcome

L'outcome primario era la differenza media nei giorni di ospedalizzazione tra il gruppo dello studio e quello di controllo. Secondo le linee guida internazionali, per la dimissione devono essere soddisfatte le seguenti condizioni fisiologiche: generazione di calore a temperatura ambiente per mantenere la temperatura corporea, coordinamento della suzione, della deglutizione e della respirazione durante l'alimentazione; andamento positivo dell'aumento ponderale; stabilità della funzione cardiorespiratoria (nessun episodio di apnea/bradicardia per due-cinque giorni, nessuna necessità di ossigeno supplementare) [16]. Nelle tre UTIN incluse non vi era alcuna differenza nei requisiti per la dimissione. Le misure degli outcome secondari erano:

- aumento di peso giornaliero, indicato come la variazione di peso netto/die, espresso in grammi;

- costi a carico dell'UTIN, calcolati in base alla spesa quotidiana per neonato secondo le autorità locali; moltiplicato per la LOS del neonato. I costi sono stati stimati in euro al giorno;
- eventi avversi dopo il TMO, p. es. morti perinatali, desaturazione di ossigeno, bradicardia, tachicardia, apnea, bradipnea, tachipnea, costipazione, diarrea, inappetenza, vomito e qualsiasi altra morbilità e/o complicanza neonata.

Analisi statistica

Per determinare la dimensione dell'effetto ci siamo basati sulla letteratura specifica già pubblicata. Abbiamo ipotizzato che la differenza media tra il gruppo dello studio e quello di controllo fosse pari a quattro giorni (SD 14), stimando una dimensione dell'effetto pari a 0,3. Abbiamo impostato la potenza statistica a 0,90 e un livello α pari a 0,01. Questo ha prodotto una dimensione del campione di 333 per gruppo. Per evitare la perdita di potenza, abbiamo aumentato la dimensione del campione a 345 soggetti per gruppo. Abbiamo condotto l'analisi primaria dello studio clinico secondo il principio per-protocol, gestendo i dati mancanti utilizzando la tecnica basata sulla valutazione dell'ultima osservazione effettuata (last observation carried forward, LOCF). Per indicare le caratteristiche generali della popolazione in studio abbiamo fatto ricorso alle medie aritmetiche e alle deviazioni standard, nonché alla mediana, alla percentuale e al range. Per confrontare il gruppo di studio e quello di controllo alla linea di base, abbiamo eseguito i test statistici univariati, il t test di Student e il test del chi quadrato. Per studiare l'effetto indipendente del TMO sugli obiettivi (endpoint) primari e secondari, abbiamo applicato un modello di regressione lineare. Per indicare la differenza statistica, ci siamo basati su test a due code con valori di P inferiori a 0,01. Per descrivere gli squilibri tra i gruppi, abbiamo usato la media o RR con IC al 95%. Abbiamo calcolato le dimensioni degli effetti introducendo una stratificazione per età gestazionale. Per l'analisi dei dati abbiamo utilizzato il programma statistico R [17].

Analisi dei costi

Abbiamo eseguito la regressione ordinaria dei minimi quadrati per calcolare i costi medi di ospedalizzazione per i neonati, previo aggiustamento per sesso, età gestazionale, LOS, peso alla nascita, TMO, intervallo di tempo precedente al primo TMO, DRG e sito UTIN. I dati relativi ai costi sono stati estratti dalle banche dati amministrative, relative agli anni 2011-2013, dell'Ufficio regionale del Ministero della Salute delle Regioni di Marche, Abruzzo e Lombardia, dove si trovano le UTIN in cui è stato svolto il presente RCT. Per calcolare il costo esatto, abbiamo usato il rimborso assegnato a ciascun DRG da parte dell'Istituto Superiore di Sanità. In particolare, i DRG e i rimborsi presi in considerazione sono stati 386 (12.932,69 €), 387 (7.450,09 €) e 388 (3.757,22 €) [9]. Per quanto riguarda il gruppo dello studio, i costi del TMO tenevano conto delle tariffe praticate dalle compagnie di assicurazione sanitaria e il costo per ogni trattamento era teoricamente fissato a 20,00 € (FASDAC 2012) [18]. Le stime dei costi sono state rettifiche per l'inflazione, portandole al valore dell'euro nel 2013, utilizzando il coefficiente medico dell'indice dei prezzi al consumo.

Risultati

1169 i neonati sono stati valutati per l'eleggibilità, 695 dei quali sono stati arruolati e randomizzati nel gruppo dello studio (n = 352) e nel gruppo di controllo (n = 343) (Figura 1). All'arruolamento non sono stati rilevati squilibri significativi in termini di variabili demografiche e cliniche (Tabella 1). L'unica variabile statisticamente significativa era quella relativa ad altre condizioni (codici 760,8, 760,9, 761,8, 761,9 dell'ICD-9) relative alla gravidanza della madre.

Il gruppo di studio ha ricevuto in media 2 sessioni di TMO (range 1-17) e l'intervallo di tempo precedente al primo TMO era di 3,7 giorni dopo la nascita (SD 2,3) [mediana (range): 3 (0-12)].

Outcome primario

Per stimare l'efficacia del TMO rispetto alla somministrazione della sola terapia consueta, si è scelto di utilizzare la LOS come outcome primario. In media, l'ospedalizzazione per il gruppo dello studio e per quello di controllo durava rispettivamente 13,8 (8,1) e 17,5 (14,5), (valore $p < 0,001$). L'analisi multivariata ha mostrato che per i neonati pretermine assegnati al gruppo dello studio la LOS era inferiore di quasi 4 giorni (-3,944; IC 95% -5,548; -2,341; $p < 0,001$; dimensione dell'effetto = 0,31) (Tabella 2). La EG è risultata associata a una riduzione della LOS (-1,581; IC 95% -2,091; -1,070; $p < 0,001$), così come il peso alla nascita (-0,001; IC 95% -0,003; -0,0003; $p = 0,02$).

Outcome secondari

Costi. Il costo medio per neonato nel gruppo dello studio è risultato pari a 6.277,28 e a € 7.863,29 € per i controlli. Ciò equivale a una differenza tra i due gruppi di 1.586,01 € (IC 95% compreso tra 1.087,18 e 6.277,28; $p < 0,001$) per ogni neonato. Considerando l'intero campione dello studio, la somministrazione del TMO ha permesso di risparmiare in media 550.348 € (IC 95% compreso tra 360.551 e 740.410). L'analisi ordinaria dei minimi quadrati ha mostrato che il TMO ha ridotto i costi ospedalieri di 1.250,65 € per neonato per LOS (IC 95% compreso tra -5,548 e -2,341; $p < 0,001$) (tabella 3).

Aumento di peso. Nessuna associazione statisticamente significativa è stata trovata tra TMO, sesso, età gestazionale e peso medio espresso in grammi per chilo al giorno. L'unico fattore associato all'aumento di peso era il peso alla nascita (-0,007; IC 95% compreso tra -0,012 e -0,002; $p < 0,01$) (Tabella 2).

Analisi dei sottogruppi. L'analisi dei sottogruppi per età gestazionale è stata condotta per studiare eventuali effetti specifici associati con la somministrazione del TMO. Considerando l'età gestazionale come una variabile continua, la Figura 2 mostra l'effetto quadratico lineare della GA sulla LOS (gruppo TMO: $y = 282,34 - 14,44x + 0,19x^2$; gruppo di controllo: $y = 392,47 - 19,83x + 0,26x^2$). La somministrazione del TMO ha ridotto significativamente la LOS a diverse EG. Quanto maggiore è la prematurità, tanto più efficace è l'uso del TMO sulla LOS. Inoltre, classificando la EG secondo le sottocategorie del parto pretermine, lo studio ha dimostrato che il TMO ha un grande effetto sui neonati prematuri più precoci (dimensione dell'effetto (ES) = 0,68), un effetto medio sui pretermine moderati (ES = 0,40) e piccolo effetto su neonati pretermine tardivi (ES = 0,22).

Eventi avversi. Non sono avvenute morti perinatali in nessuno dei gruppi. Il tasso di sopravvivenza alla dimissione è stata del 100% per entrambi i gruppi. L'analisi degli abbandoni (drop-out) ha mostrato che il tasso di abbandono nel gruppo dello studio è stato del 2,2% (8/360) rispetto al 4,7% (17/360) nei controlli ($X^2 = 3,36$; RR = 0,47; IC 95% 0,21-1,08; $z = 1,76$, $p = 0,07$). Inoltre, non sono state osservate morbidità e/o complicanze dopo l'applicazione del TMO.

Discussione

Questo studio prospettico, randomizzato, multicentrico ha dimostrato che il TMO è efficace nel ridurre la LOS in una popolazione di neonati prematuri. La dimensione dell'effetto è risultata modesta e il numero di giorni di degenza risulta ridotto di 4. Il ricorso al TMO ha consentito un risparmio netto di quasi 1.600 € per neonato, determinando un risparmio netto complessivo di oltre 500.000 € durante il periodo di 14 mesi dello studio. In linea con i risultati di studi precedenti sulle singole UTIN [12,13,19], i risultati della presente sperimentazione hanno confermato l'efficacia clinica del TMO nel trattamento dei neonati prematuri. Nel 2013, Cerritelli et al hanno riscontrato un maggiore beneficio del TMO sulla LOS con una riduzione di quasi 6 giorni [13] mentre Pizzolorusso et al hanno dimostrato una riduzione della LOS di minore entità, anche se significativa [19]. Queste differenze sono essenzialmente secondarie rispetto alle popolazioni studiate. Il primo studio aveva considerato sia i neonati con basso peso alla nascita che i neonati pretermine moderati e tardivi, mentre il secondo aveva arruolato solo neonati pretermine moderati e tardivi.

La durata della degenza è considerata uno dei principali fattori che contribuisce ai costi di ospedalizzazione. Considerando il rapporto costo-benefici della presente sperimentazione, sono stati dunque confermati i risultati degli studi precedenti. Gli studi di Cerritelli et al. e di Pizzolorusso et al. hanno mostrato una riduzione dei costi in linea con i risultati ottenuti nel presente multi-RCT [13,19]. Un'ulteriore analisi ha dimostrato che i neonati nati nell'ospedale di Pescara avevano una LOS più lunga. Ciò potrebbe essere spiegato dal diverso livello dell'UTIN.

Per quanto concerne gli eventi avversi, non ne è stato registrato nessuno durante il periodo di studio. Questo risultato conferma ulteriormente gli studi precedenti [12,13,19]. Questo studio è stato sei volte più ampio del maggiore dei precedenti studi simili [13,19]. A ciò si aggiunga che è stato svolto in tre diverse UTIN. Inoltre, l'uso di una misura robusta per gli outcome, cioè la durata della degenza tra il ricovero e le dimissioni, ha maggiori probabilità di essere più strettamente legata agli esiti clinici. I limiti dello studio risiedono nel campione selezionato, principalmente neonati pretermine clinicamente stabili, e nei costi dell'UTIN, calcolati in base a un modulo di rimborso standardizzato. Un'altro motivo di preoccupazione sono alcune varianti di protocollo, ivi compresi i dati mancanti per il calcolo degli outcome secondari supplementari. Inoltre, i dati relativi alla gravidanza della madre non sono stati raccolti in modo sistematico durante tutto il periodo di gestazione, ma raccolti al momento del parto. Anche se si potrebbe sostenere che il giorno della dimissione varia a seconda del giorno della settimana, e anche a seconda del neonatologo e dell'UTIN [10], il rischio di bias potrebbe essere stato ridotto grazie ai precisi parametri adottati per la randomizzazione, l'occultamento e la dimissione.

Per spiegare i risultati raggiunti si potrebbero invocare diverse riflessioni di tipo biologico. È assodato che nei pretermine i livelli di sostanze pro-infiammatorie sono più elevati [20] e si riscontra un sostenuto aumento del tono neurovegetativo [21]. Il TMO si è dimostrato in grado di produrre un effetto parasimpatico [22] nonché un'azione antinfiammatoria [23]. Anche se i risultati del TMO sono stati riportati riguardo a campioni di studi differenti, si potrebbe formulare un'ipotesi 'neuro-biologica'. Le manipolazioni osteopatiche potrebbero ridurre il rilascio di citochine e dell'attività simpatica, creando una cascata di eventi biologici e neurologici, attualmente poco studiati nei neonati, che modulano i meccanismi infiammatori e del sistema neurovegetativo.

Per quanto riguarda i possibili impatti sul sistema di assistenza sanitaria, il presente studio potrebbe essere considerato un esempio riuscito di medicina integrata. Da decenni, l'OMS ha incoraggiato le collaborazioni multidisciplinari per migliorare la qualità della pratica. Questo ha portato ad includere alcune medicine tradizionali, complementari e alternative all'interno dei servizi di assistenza sanitaria [24]. Nel contesto delle UTIN, fin dalla metà degli anni Novanta è stato sperimentato il lavoro di équipe [25] per implementare le procedure e fornire una pratica clinica migliore [26]. Tuttavia, ad oggi, la piena integrazione delle collaborazioni multidisciplinari è ancora limitata [27], nonostante si

siano ottenuti risultati promettenti in termini di efficacia clinica e di riduzione dei costi [28-31]. Pertanto, anche se l'agenda politica e la ricerca internazionale supportano formalmente il vantaggio dell'integrazione dei diversi settori della medicina, la mancanza di fondi locali e/o di volontà politica sembra ostacolare ulteriori e più solide collaborazioni. Il presente studio potrebbe aprire un tavolo di discussione prezioso per i responsabili delle strategie di governo, i regolamentatori, i ricercatori e i professionisti sanitari per discutere delle migliori pratiche multidisciplinari basate sulle evidenze.

Conclusione

Come nelle precedenti sperimentazioni meno ampie, condotte in singole UTIN, i risultati di questo studio multicentrico forniscono ulteriori convincenti evidenze a dimostrazione del fatto che il trattamento manipolativo osteopatico somministrato ai neonati prematuri riduce i giorni di ricovero e i costi. Valutati insieme ai risultati precedenti [12,13] e ai dati non pubblicati che mostrano l'efficacia del trattamento manipolativo osteopatico nei neonati pretermine, i nostri risultati suggeriscono l'opportunità di rivedere le linee guida dell'assistenza sanitaria per i neonati ospedalizzati, allo scopo di incoraggiare l'adozione di interventi complementari basati sulle evidenze - e in particolare dell'osteopatia.

Saranno necessari ulteriori studi per esplorare l'efficacia del trattamento manipolativo osteopatico in gruppi di neonati pretermine affetti da patologie specifiche. Inoltre, si auspica un'ulteriore follow-up prospettico a lungo termine, fino alla mezza età, per stabilire se i neonati prematuri trattati osteopaticamente possono avere un diverso rischio di sviluppare complicanze neurologiche, disordini metabolici e altre comorbidità legate alla piccole dimensioni alla nascita e alla successiva rapida in crescita durante lo sviluppo.

Ulteriori informazioni

Lista di controllo S1. Lista di controllo CONSORT.

(DOC)

Protocollo S1. Protocollo sperimentale.

Descrizione del protocollo di ricerca utilizzato per il presente studio.

(DOC)

Ringraziamenti

Gli autori ringraziano sinceramente i dottori Stefano Gualdi, Marta Martelli, Luca Cicchitti, Tiziana Varisco, Margherita Lavina, Matteo Stucchi, Anna Tombolini e il personale delle UTIN per il loro sostegno. Gli autoringraziano il Dr. Jorge Esteves per il suo aiuto nella revisione dell'articolo.

Registrazione della sperimentazione

ClinicalTrials.gov NCT01645137

Contributi degli autori

Ideazione e progettazione degli esperimenti: FC. Esecuzione degli esperimenti: AA CL ML BM MD'O SB CC DM JL. Analisi dei dati: FC. Contributo di reagenti / materiali / strumenti di analisi: CD'I RB LT FPP PF. Redazione dell'articolo: FC GP CR VC GB AA CL ML BM MD'O SB CC DM JL CD'I RB LT FPP PF.

Bibliografia

1. WHO March of Dimes, PMNCH, Save the Children. Born to soon: The Global Action Report on Preterm Birth. Geneva: World Health Organization. 2012
2. Beck S, Wojdyla D, Say L, Betran AP, Merialdi M, Requejo JH et al. The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. *Bull World Health Organ.* 2010;88 :31-8.
3. Goldenberg RL, McClure EM. The epidemiology of preterm birth. *Preterm Birth.* 2010;22.
4. Keller M, Felderhoff-Mueser U, Lagercrantz H, Dammann O, Marlow N, Huppi P et al. Policy benchmarking report on neonatal health and social policies in 13 European countries. *Acta Paediatr.* 2010;99:1624-9.
5. Kramer MS, Demissie K, Yang H, Platt RW, Sauvé R, Liston R. The contribution of mild and moderate preterm birth to infant mortality. *JAMA.* 2000;284: 843-9.
6. Davidoff MJ, Dias T, Damus K, Russell R, Bettgeowda VR, Doland S et al. Changes in the gestational age distribution among U.S. singleton births: impact on rates of late preterm birth, 1992 to 2002. *Semin Perinatol.* 2006;30: 8-15.
7. Bakewell-Sachs S, Medoff-Cooper B, Escobar GJ, Silber JH, Lorch SA. Infant functional status: the timing of physiologic maturation of premature infants. *Pediatrics.* 2009;123: e878-86.
8. Berghella V. Preterm birth: prevention and management: John Wiley & Sons: 2010.
9. Italian Ministry of Health. Rapporto annuale sull'attività di ricovero ospedaliero—dati SDO 2011. Roma: Ministero della salute; 2012.
10. Preterm Birth: Causes, Consequences, and Prevention. National Academy Press, 2007. (Accessed December 05, 2013, at www.marchofdimes.com/peristats.)
11. Silber JH, Lorch SA, Rosenbaum PR, Medoff-Cooper B, Bakewell-Sachs S, Millman A et al. Time to send the preemie home? Additional maturity at discharge and subsequent health care costs and outcomes. *Health Serv Res.* 2009; 44: 444-63.
12. Pizzolorusso G, Turi P, Barlafante G, Cerritelli F, Renzetti C, Cozzolino V et al. Effect of osteopathic manipulative treatment on gastrointestinal function and length of stay of preterm infants: an exploratory study. *Chiropr Man Therap.* 2011;19: 15.
13. Cerritelli F, Pizzolorusso G, Ciardelli F, La Mola E, Cozzolino V, Renzetti C et al. Effect of osteopathic manipulative treatment on length of stay in a population of preterm infants: a randomized controlled trial. *BMC pediatr.* 2013;13:65.
14. Cerritelli F, Martelli M, Renzetti C, Pizzolorusso G, Cozzolino V, Barlafante G. Introducing an osteopathic approach into neonatology ward: the NE-O model. *Chiropr Man Therap.* 2014;22: 18.
15. Lan KKG, DeMets DL. Discrete sequential boundaries for clinical trials. *Biometrika.* 1983;70: 659-63.
16. American Academy of Pediatrics. Committee on Fetus and Newborn. Hospital discharge of the high-risk neonate—proposed guidelines. *Pediatrics.* 1998;102: 411-7.
17. R Development Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing. Vienna, Austria. 2013
18. FASDAC. Nomenclature tariffario. 2012
19. Pizzolorusso G, Cerritelli F, Lucci C, Tubaldi L, Lancellotti G, Barlafante G et al. Effect of early versus delayed osteopathic manipulative treatment on length of stay in moderately and late preterm infants: results from a RCT. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2014;24:3539.
20. Narendran V, Visscher MO, Abril I, Hendrix SW, Hoath SB. Biomarkers of epidermal innate immunity in premature and full-term infants. *Pediatr Res.* 2010;67: 382-386.
21. Longin E, Gerstner T, Schaible T, Lenz T, König S. Maturation of the autonomic nervous system: differences in heart rate variability in premature vs. term infants. *J Perinat Med.* 2006;34:303-308.
22. Giles PD, Hensel KL, Pacchia CF, Smith ML. Suboccipital decompression enhances heart rate variability indices of cardiac control in healthy subjects. *J Altern Complement Med.* 2013;19: 92-96.
23. Degenhardt BF, Darmani NA, Johnson JC, Towns LC, Rhodes DC, Trinh C et al. Role of osteopathic manipulative treatment in altering pain biomarkers: a pilot study. *J Am Osteopath Assoc.* 2007;107: 387-400.
24. Bodeker G, Burford G. Traditional, complementary and alternative medicine: policy and public health perspectives: Imperial College Press London. 2007
25. Horbar JD, Rogowski J, Plsek PE, Delmore P, Edwards WH, Hocker J et al. Collaborative quality improvement for neonatal intensive care. *Pediatrics.* 2001;107: 14-22.
26. Ohlinger J, Brown MS, Laudert S, Swanson S, Fofah O. Development of potentially better practices for the neonatal intensive care unit as a culture of collaboration: communication, accountability, respect, and empowerment. *Pediatrics.* 2003;111: e471-e81.
27. Brown MS, Ohlinger J, Rusk C, Delmore P, Ittmann P. Implementing potentially better practices for multidisciplinary team building: creating a neonatal intensive care unit culture of collaboration. *Pediatrics.* 2003;111: e482-e8.
28. Jackson DJ, Lang JM, Swartz WH, Ganiats TG, Fullerton J, Ecker J et al. Outcomes, safety, and resource utilization in a collaborative care birth center program compared with traditional physician-based perinatal care. *Am J Public Health.*

2003;93: 999-1006.

29. Rogowski JA, Horbar JD, Plsek PE, Baker LS, Deterding J, Edwards WH et al. Economic implications of neonatal intensive care unit collaborative quality improvement. *Pediatrics*. 2001;107: 23-9.

30. Visscher M, King A, Nie AM, Schaffer P, Taylor T, Pruitt D et al. A quality-improvement collaborative project to reduce pressure ulcers in PICUs. *Pediatrics*. 2013;131: e1950-60.

31. Brodsky D, Gupta M, Quinn M, Smallcomb J, Mao W, Koyama N et al. Building collaborative teams in neonatal intensive care. *BMJ Qual Saf*. 2013;22:374-82.

Allegati

- [Tabella 3.](#)
- [Tabella 2.](#)
- [Tabella 1.](#)



Copyright: © 2015 Cerritelli et al. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.