



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI
DI GENOVA



Università degli Studi di Genova

Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche

Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno-Infantili

Master in Riabilitazione dei Disordini Muscoloscheletrici

A.A. 2019/2020

Campus Universitario di Savona

Lesioni della cuffia dei rotatori e fattori predittivi nel trattamento conservativo: una revisione sistematica della letteratura

Candidato:

Dott. FT, Alessio Autiello

Relatore:

Dott. Mag. FT, OMPT, Tiziano Innocenti

INDICE

ABSTRACT	2
INTRODUZIONE	3
METODI	6
Quesito clinico e stringhe di ricerca	6
Strategia di ricerca.....	7
Criteri di eleggibilità:	10
Selezione degli studi e processo di raccolta dati	12
Caratteristiche dei dati e processo di raccolta	13
Analisi dei Risk of Bias:	13
Misure di sintesi	13
RISULTATI	14
Processo di selezione degli studi	14
Diagramma di flusso PRISMA	14
Motivazione esclusione degli studi	15
Critical appraisal degli studi inclusi.....	17
Valutazione del rischio di bias con il QUIPS tool	18
Sintesi dei risultati	19
Analisi dei risultati degli studi inclusi.....	28
DISCUSSIONE	33
CONCLUSIONI	37
BIBLIOGRAFIA:.....	38
ALLEGATI	42
ALLEGATO A: Protocollo di studio	42
ALLEGATO B: Risk of Bias – QUIPS tool.....	50

ABSTRACT

Introduzione: Il dolore di spalla è considerato la terza causa più importante di dolore muscoloscheletrico che porta gli individui a cercare assistenza sanitaria. Tra le diverse ipotesi proposte per spiegare l'eziologia delle patologie tendinee della cuffia dei rotatori troviamo meccanismi estrinseci ed intrinseci, tuttavia, la presenza di un danno strutturale riscontrato con gli studi di imaging non è sempre correlato a dolore o ad una riduzione della funzione. Lo scopo della revisione è ricercare caratteristiche che permettano di distinguere i pazienti che potrebbero avere esito positivo nel trattamento conservativo.

Materiali e metodi: la ricerca è stata effettuata su PubMed e PEDro, includendo studi di coorte in lingua inglese che rispettassero i seguenti criteri di inclusione: persone con lesione alla cuffia dei rotatori parziali, complete e massive in cui venisse indagato e valutato uno o più fattori prognostici e che effettuassero un trattamento di tipo conservativo.

Risultati: sono stati individuati 4502 studi, successivamente analizzati per titolo, abstract e full text, arrivando ad includere 10 studi nella sintesi qualitativa. Gli studi rimasti sono stati valutati attraverso la QUIPS Tool per studi la valutazione del rischio di bias. La maggior parte degli studi all'interno della revisione presenta complessivamente un rischio di bias da moderato a basso.

Conclusioni: Le informazioni derivanti dalla revisione sono limitate dal basso numero di studi inclusi e dalla loro eterogeneità nei metodi di conduzione e rischio di bias associato. È necessario a tal proposito che la ricerca punti maggiormente allo sviluppo di studi con finalità prognostica.

INTRODUZIONE

Il dolore di spalla è considerato la terza causa più importante di dolore muscoloscheletrico che porta gli individui a cercare assistenza sanitaria. La sua prevalenza varia tra il 7 e il 26% e sembra che aumenti proporzionalmente all'aumentare dell'età. La maggior parte dei disturbi sono correlati a patologia della cuffia dei rotatori (CdR), responsabile di 4.5 milioni di casi l'anno che fanno ricorso a professionisti sanitari negli Stati Uniti ^[1]

Per i pazienti che soffrono di dolore alla spalla la prognosi non sembra essere troppo favorevole, circa il 50% hanno sintomi persistenti a 6 mesi, il 40% non è ancora guarito dopo un anno, e il 30% riporta limitazioni nella vita quotidiana. Le assenze dal lavoro per malattia sono frequenti, costituendo dunque dei costi economici diretti e indiretti ^[2,3].

A livello articolare, la CdR possiede un ruolo importante, è un complesso costituito da quattro muscoli: sovraspinato, sottospinato, sottoscapolare, piccolo rotondo. Insieme ai tessuti molli, la CdR aiuta a mantenere stabile il complesso articolare nei diversi gradi di movimento ^[4]

Le problematiche legate alla CdR sono molteplici, possono variare dalla tendinopatia ad una lesione vera e propria, che può essere parziale o completa ^[5]. Tra le diverse ipotesi proposte per spiegare l'eziologia delle patologie tendinee della cuffia dei rotatori troviamo meccanismi estrinseci (forma dell'acromion, processo coracoideo, aspetto superiore della fossa glenoideea), degenerazione intrinseca, insufficienza dietetica, anomalie posturali e instabilità gleno-omerale. Tuttavia, è probabile che la patologia tendinea derivi da cause multifattoriali, e le classificazioni attuali insieme alle spiegazioni eziologiche risultino inadeguate ^[6].

La diagnostica per immagini riesce a intercettare il danno tendineo, infatti la RMN e l'ecografia sono dei buoni strumenti per valutare sia le lesioni tendinee che muscolari della cuffia. Inoltre, maggiore è il danno, maggiori saranno le capacità di riconoscerlo all'imaging ^[7,8]. Nonostante ciò, la presenza di un danno strutturale riscontrato con gli studi di imaging non è sempre correlata a dolore o ad una riduzione della funzione, in quanto è frequente rilevare lesioni parziali o complete della CdR in soggetti asintomatici ^[6,9,10].

È difficile riuscire a prevedere in modo accurato quale tipo di lesione progredirà diventando sintomatica; possono essere predittivi dello sviluppo di sintomi e prognosi peggiore con un trattamento di tipo conservativo diversi fattori tra cui: la dimensione della lesione, l'età del paziente, la perdita dell'elevazione attiva di spalla, una cinematica gleno-omerale anormale, l'infiltrazione di grasso nei tessuti muscolari della CdR, la mano dominante ^[11].

Insieme alle lesioni parziali o complete in letteratura vengono descritte anche le lesioni massive. Rappresentano circa il 20% di tutte le lesioni della CdR e negli anni sono state proposte diverse classificazioni per catalogare questo tipo di lesioni. Storicamente la lesione massiva di cuffia è stata descritta come una lesione dal diametro maggiore o uguale a 5cm^[12] oppure come una lesione completa di 2 o più tendini della cuffia ^[13]. Le classificazioni che prendevano come punto di riferimento la dimensione della lesione sfortunatamente erano vulnerabili all'errore, dovuto alle variazioni delle dimensioni del paziente e alla posizione del braccio al momento delle misurazioni. Risulta dunque più appropriato definire la dimensione della lesione di cuffia in base al numero di tendini che si sono staccati dalla tuberosità omerale ^[14]. La gestione conservativa o chirurgica di questo tipo di lesione è complessa ed anche in questo caso le variabili coinvolte sono molteplici, tra cui l'età del paziente, la qualità del tessuto rotto della cuffia dei rotatori, il livello di attività del paziente, il grado di atrofia, la presenza di altre comorbidità ^[15].

Le attuali linee guida sulla gestione dei disordini della CdR raccomandano il trattamento conservativo con farmaci e fisioterapia come trattamento di prima linea, riservando un possibile trattamento chirurgico per coloro che non rispondono adeguatamente al trattamento conservativo⁵. Inoltre, non sembra esserci una differenza clinicamente rilevante a distanza di un anno comparando tra loro l'approccio conservativo e chirurgico ^[16]. Tuttavia, l'utilizzo della chirurgia per il trattamento dei disordini della CdR è significativamente aumentato negli anni, aggirando la fisioterapia in alcuni casi.

Un fattore prognostico è qualsiasi misura associata a un successivo esito clinico tra le persone con una determinata condizione di salute. Ad esempio, tra le persone con dolore cronico, coloro con altri livelli di sofferenza emotiva hanno una peggiore prognosi legata a peggiori outcome funzionali in seguito a riabilitazione. I fattori prognostici possono quindi distinguere gruppi di persone con una prognosi diversa e, identificandoli, è possibile sviluppare modelli prognostici per fornire informazioni importanti per la ricerca sanitaria e una guida per un'assistenza più efficace ed efficiente ^[17]. Conoscere quale tipo di paziente sia in grado di rispondere adeguatamente al trattamento conservativo al momento della diagnosi potrebbe salvare tempo, sforzi e limitare i rischi derivanti da un intervento chirurgico ^[5].

Obiettivi dello studio: Lo scopo della revisione è valutare lo stato dell'arte in merito alle più recenti acquisizioni per determinare la presenza di fattori predittivi nella gestione delle lesioni di cuffia parziali, complete o massive. Si tratta di ricercare caratteristiche che permettano di distinguere in maniera significativa i pazienti che potrebbero avere esito positivo nel trattamento conservativo in riferimento ad outcome di dolore e disabilità.

METODI

Per quanto concerne la conduzione metodologica la linea guida di riferimento è stata il Cochrane Handbook, per il reporting della revisione sistematica e la scrittura del manoscritto è stata seguita la PRISMA.

Il protocollo di revisione è presente come “Allegato A” alla revisione.

Quesito clinico e stringhe di ricerca

“Quali fattori prognostici possono essere indicativi del successo del trattamento conservativo di una lesione parziale, completa o massiva di cuffia sintomatica?”

Sulla base degli obiettivi ed il quesito clinico, è stato utilizzato il modello PEO (Population, Exposure, Outcome) per costruire le stringhe di ricerca. Le banche dati che sono state indagate per rispondere al quesito clinico sono PubMed e PEDro.

Modello PEO:

- Popolazione:
 - Persone con lesione di cuffia dei rotatori parziali, complete o massive.
- Esposizione o fattori prognostici:
 - Età, sesso, presenza di kinesiofobia, catastrofismo, ansia, depressione, stress lavoro-correlato, self-efficacy, tipo di lavoro effettuato, livello di attività fisica, tipo di sport effettuato, dimensioni della lesione, numero di tendini coinvolti, durata dei sintomi, abitudine al fumo/alcool, BMI, coping, percezione di malattia, percezione di ingiustizia, presenza di sensibilizzazione centrale, utilizzo di farmaci, presenza di diabete, qualità del sonno
 - Trattamento conservativo, esercizio di tipo attivo, aerobico, contrazioni isometriche, concentriche, eccentriche, contro resistenza con utilizzo di elastici, stretching. Utilizzo di focus interno o esterno, esercizi per il controllo motorio, motor imagery.
- Outcome:
 - Dolore e disabilità, qualità di vita, ROM, forza, ritorno all'attività lavorativa, ritorno allo sport, outcome del trattamento conservativo

Utilizzando i termini principali e i sinonimi elencati nel modello PEO, sono state create due strategie di ricerca adattate alle singole banche dati sopracitate.

Strategia di ricerca

Strategia di ricerca su PubMed:

A partire dai termini selezionati per la costruzione del modello PEO, è stata creata una tabella (Tabella 1) comprendente termini MeSH e termini liberi, uniti successivamente dagli operatori booleani AND e OR al fine di creare una stringa di ricerca più precisa possibile.

Termini MeSH	
P	“rotator cuff”; “rotator cuff injuries”;
E	“aged”; “adult”; “middle aged”; “male”; “female”; “athletes”; “exercise”; “smoking”; “Alcohol Drinking”; “Symptom Assessment”; “Behavioral Symptoms”; “Analgesics”; “workplace”; “workload”; “Job Satisfaction”; “Diabetes Mellitus”; “Fear”; “sleep”; “Self Efficacy”; “Depressive Disorder”; “depression”; “Anxiety”; “Central Nervous System Sensitization”; “obesity”; “diet”
O	“shoulder pain”; “disability evaluation”; “Treatment Outcome”; “muscle strength”; “Range of Motion, Articular”; “return to work”; “return to sport”
Entry Terms	
P	“rotator cuff”; “rotator cuffs”; “Rotator Cuff Injury”; “Rotator Cuff Tears”; “Rotator Cuff Tear”; “Massive Rotator Cuff Tear”; “Partial Thickness Rotator Cuff Tear”; “Full Thickness Rotator cuff tear”
E	“athlete”; “Exercises”; “Physical Activity”; “Physical Exercise”; “Physical Exercises”; “Aerobic Exercise”; “Aerobic Exercises”; “Exercise Training”; “Physical Exertions”; “Smoking Behaviors”; “Smoking Behavior”; “Smoking Habit”; “Alcohol Consumption”; “Symptom Assessments”; “Symptom Duration”; “Symptom Evaluation”; “Analgesic Drugs”; “NSAID”; “NSAIDs”; “Work Satisfaction”; “Work Satisfactions”; “Workloads”; “Work Load”; “Work Loads”; “Employee Workload”; “Employee Workloads”; “Workplaces”; “Work Location”; “Job Site”; “Job Sites”; “Worksites”; “Sleeping Habits”; “Sleep Habits”; “Sleep Quality”; “Quality of sleep”; “Depressive Symptoms”; “Central Sensitization”; “Central Sensitizations”; “Tampa Scale of Kinesiophobia”; “TSK”; “Fear Avoidance Beliefs Questionnaire”; “FABQ”; “Pittsburg Sleep Quality Index”; “PSQI”; “Pain Catastrophizing Scale”; “PCS”; “Pain Self Efficacy Questionnaire”; “PSEQ”; “Patient Health Questionnaire”; “PHQ-9”; “Hospital Anxiety and Depression Scale”; “HADS”; “Central Sensitization Inventory”; “CSI”; “Illness Perception

OR ("Employee Workload")) OR ("Workplaces")) OR ("Work Location")) OR ("Job Site")) OR ("Job Sites")) OR ("Worksites")) OR ("Sleeping Habits")) OR ("Sleep Habits")) OR ("Sleep Quality")) OR ("Quality of sleep")) OR ("Depressive Symptoms")) OR ("Central Sensitization")) OR ("Central Sensitizations")) OR ("Tampa Scale of Kinesiophobia")) OR ("TSK")) OR ("Fear Avoidance Beliefs Questionnaire")) OR ("FABQ")) OR ("Pittsburg Sleep Quality Index")) OR ("PSQI")) OR ("Pain Catastrophizing Scale")) OR ("PCS")) OR ("Pain Self Efficacy Questionnaire")) OR ("PSEQ")) OR ("Patient Health Questionnaire")) OR ("PHQ-9")) OR ("Hospital Anxiety and Depression Scale")) OR ("HADS")) OR ("Central Sensitization Inventory")) OR ("CSI")) OR ("Illness Perception Questionnaire")) OR ("IPQ")) OR ("Injustice Experience Questionnaire")) OR ("IEQ")) OR ("Fear Avoidance Beliefs")) OR ("prognostic")) OR (predict)) OR (predictor)) OR ("muscle atrophy")) OR ("fatty infiltration")) OR ("psychosocial factors")) OR ("manual labor"))

O: (((((((((((((((((((((((((((((((((((("shoulder pain"[MeSH Terms]) OR ("disability evaluation"[MeSH Terms])) OR ("Treatment Outcome"[MeSH Terms])) OR ("spadi")) OR ("Shoulder Pain and Disability Index")) OR ("PSFS")) OR ("Patient Specific Functional Scale")) OR ("Shoulder Disability Questionnaire")) OR ("Oxford Shoulder Score")) OR ("VAS")) OR ("Visual Analog Scale")) OR ("NRS")) OR ("Numeric Rating Scale")) OR ("Disability Evaluation")) OR ("Western Ontario Rotator Cuff Index")) OR ("WORC")) OR ("University of California-Los Angeles")) OR ("UCLA")) OR ("McGill Pain Questionnaire")) OR ("MPQ")) OR ("Simple Shoulder Test")) OR ("SST")) OR ("range of motion")) OR ("rom")) OR ("Treatment Outcome")) OR ("SF-36")) OR ("short form health questionnaire")) OR ("Short form 36")) OR ("Patient reported health related quality of life")) OR ("HRQoL")) OR ("Muscle Strength"[MeSH Terms])) OR ("Range of Motion, Articular"[MeSH Terms])) OR ("Constant-Murley score")) OR ("CMS")) OR ("Return to Work"[MeSH Terms])) OR ("Return to Sport"[MeSH Terms])) OR ("return to play"))

Stringa finale: (P) AND (E) AND (O)

Strategia di ricerca su PEDro:

Differentemente dalla ricerca su PubMed, sul database PEDro sono state eseguite multiple ricerche singole, elencate di seguito, al fine di rilevare più risultati possibili.

1. Rotator cuff tear
2. Rotator cuff tears
3. Rotator cuff lesions
4. Rotator cuff injur*

5. Massive rotator cuff tears
6. Partial thickness rotator cuff tears
7. Full thickness rotator cuff tears
8. "rotator cuff" and work
9. "rotator cuff" and return to work
10. rotator cuff psychosocial factors
11. "Rotator cuff" and "non operative"
12. "Rotator cuff tear" and "quality of life"

Dagli studi o revisioni sistematiche più rilevanti a rispondere agli obiettivi della ricerca sono state esaminate la bibliografia e i singoli studi inclusi nella revisione sistematica. La ricerca bibliografica è stata effettuata il 28/09/2020 dal singolo autore.

Criteri di eleggibilità:

Sono stati selezionati studi che rispondessero ai seguenti **criteri di inclusione:**

- **Partecipanti:**

- Persone con lesione alla cuffia dei rotatori parziali/incomplete (partial thickness rotator cuff tear) o complete (full thickness rotator cuff tears) confermata all'imaging.
- Le lesioni parziali verranno suddivise in base allo spessore e profondità della lesione:
 - Grado 1: lesione parziale <3mm
 - Grado 2: lesione parziale tra i 3-6mm
 - Grado 3: lesione parziale >6mm
- Le lesioni complete verranno suddivise in base alla grandezza della lesione in piccole (<1cm), medie (1-3cm), grandi (3-5cm) o massive (>5cm).
- Non verrà applicato un limite di età dei partecipanti

- **Outcome**

- Verranno considerati gli outcome derivanti dal trattamento conservativo

- **Fattori prognostici**

- Verranno presi in considerazione gli studi che includono uno o più dei seguenti fattori prognostici, con uno dei possibili metodi di valutazione:

Fattore prognostico	Metodo di valutazione
Età, sesso, livello di attività fisica, sport, durata dei sintomi, abitudine al fumo/alcool, utilizzo di farmaci, diabete, tipo di lavoro effettuato	Riferito in anamnesi
Forza	Utilizzo di un dinamometro Valutazione da parte di uno specialista
ROM	Utilizzo di un goniometro Valutazione da parte di uno specialista
Kinesiofobia	Tampa Scale of Kinesiophobia (TSK); Fear Avoidance Beliefs Questionnaire (FABQ)
Qualità del sonno	Pittsburg Sleep Quality Index (PSQI) o riferito in anamnesi
Catastrofismo	Pain Catastrophizing Scale (PCS)
Self Efficacy	Pain Self Efficacy Questionnaire (PSEQ)
Ansia, depressione	Diagnosi da parte di uno specialista Patient Health Questionnaire (PHQ-9) Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)
Sensibilizzazione centrale	Central Sensitization Inventory (CSI)
Dolore alla baseline	University of California – Los Angeles Shoulder Scale (UCLA) Shoulder Pain and Disability Index (SPADI) Constant-Murley score (CMS) Visual Analog Scale (VAS) Numeric Rating Scale (NRS) McGill Pain Questionnaire (MPQ)
Disabilità alla baseline	Simple Shoulder Test (SST) Patient Specific Functional Scale (PSFS) Shoulder Pain and Disability Index (SPADI) Constant-Murley score (CMS) Western Ontario Rotator Cuff Index (WORC) Oxford Shoulder Score (OSS)

	University of California – Los Angeles Shoulder Scale (UCLA)
Dimensioni della lesione, Numero di tendini coinvolti	Imaging, Risonanza magnetica o ecografia
BMI	> 25
Percezione di malattia	Illness Perception Questionnaire (IPQ)
Percezione di ingiustizia	Injustice Experience Questionnaire (IEQ)
Quantità di grasso infiltrato	Imaging Classificazione di Goutallier

Tabella 2

- **Tipo di studio:**

- Studi di coorte prospettici senza coorte parallela; studi di coorte retrospettici.
- Verranno considerati solo studi in lingua inglese

Criteri di esclusione:

Non verranno presi in considerazione gli studi che affrontano:

- Altri tipi di lesione, sintomi dolorosi alla spalla senza conferma diagnostica
- Fattori prognostici indagati rispetto a un trattamento chirurgico
- Studi che non riportano il metodo di valutazione utilizzato per il fattore prognostico considerato
- Studi non in lingua inglese
- Disegni di studio diversi da quelli elencati nei criteri di inclusione

Selezione degli studi e processo di raccolta dati

Gli studi individuati sulle banche dati sono stati salvati in un file word e analizzati singolarmente da un unico revisore. Per individuare gli studi potenzialmente eleggibili, sono stati seguiti utilizzati i seguenti step:

- Rimozione dei record duplicati
- Rimozione dei record per titolo
- Rimozione dei record per lettura di abstract e metodi
- Selezione dei record rimanenti per lettura del full text
- Reporting della strategia di ricerca utilizzando il diagramma di flusso PRISMA per riassumere il processo di selezione

Dagli studi rimossi in seguito alla lettura del full text è stata riportata una tabella che esprime una sintesi dei motivi di esclusione.

Caratteristiche dei dati e processo di raccolta

Le caratteristiche dei dati raccolti da ciascuno dei singoli studi sono relative a:

- Autore e anno di pubblicazione
- Popolazione (età media, sesso, tipo di lesione)
- Fattori prognostici considerati
- Follow up
- Analisi statistica
- Outcome considerati in seguito alla somministrazione del trattamento conservativo (ad es. forza, ROM articolare, disabilità) e quali fattori prognostici considerati hanno influito.

I dati sono poi stati raccolti e analizzati dal revisore in modo indipendente.

Analisi dei Risk of Bias:

La valutazione della validità interna degli studi verrà effettuata attraverso l'analisi dei rischi di bias utilizzando QUIPS tool per gli studi di prognosi.

Misure di sintesi

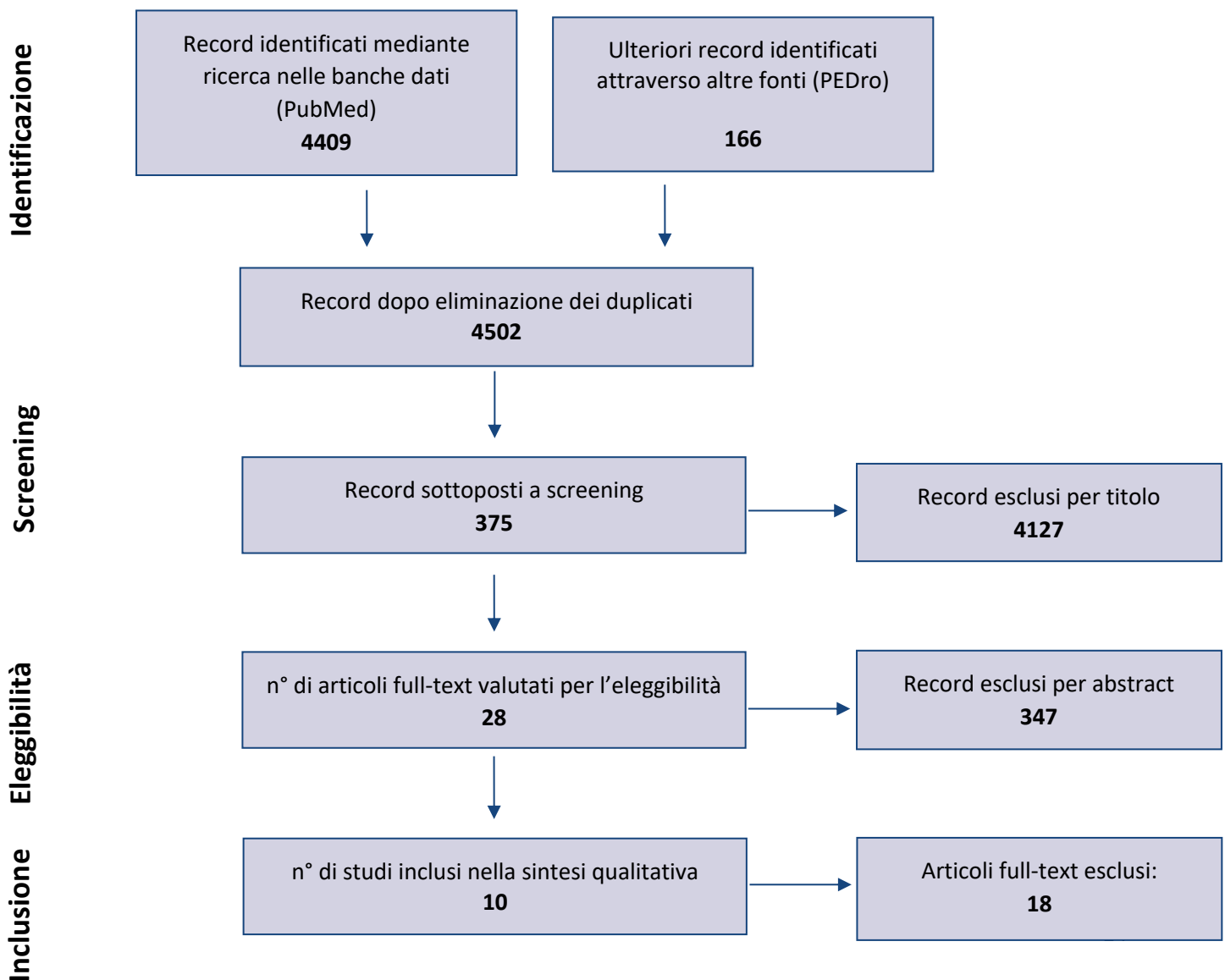
È stata impostata una strategia di analisi qualitativa suddivisa in sottoparagrafi in cui ogni singolo studio incluso nella revisione è stato analizzato basandosi sulle caratteristiche dei dati sopracitati. Le caratteristiche rilevanti degli studi inclusi sono state messe in relazione tra loro, evidenziando gli elementi di accordo e disaccordo.

RISULTATI

Processo di selezione degli studi

Dalla ricerca nella banca dati PubMed sono emersi 4409 articoli, mentre dalla ricerca nella banca dati PEDro sono emersi 166 articoli. Utilizzando il software Mendeley sono stati eliminati i duplicati, arrivando ad avere 4502 articoli, i quali sono stati sottoposti a screening, seguendo i criteri di inclusione ed esclusione sopra citati. 4127 articoli sono stati eliminati dopo la lettura del titolo e dei rimanenti 375 ne è stato letto l'abstract. In seguito alla lettura dell'abstract 347 articoli sono stati eliminati, sottoponendo i 28 articoli rimasti a lettura del full text dei 28. 12 articoli sono stati eliminati perché i fattori prognostici indagati non offrivano indicazioni in merito a un trattamento di tipo conservativo; 2 studi prendevano in considerazione spalle asintomatiche, pertanto sono stati esclusi; 1 studio è stato escluso perché si presentava come trial clinico e non prognostico; infine, un altro studio è stato eliminato poiché prendeva in considerazione variabili inerenti il trattamento, escludendo altri possibili fattori. I 12 articoli rimanenti sono stati inclusi nella sintesi qualitativa

Diagramma di flusso PRISMA



Motivazione esclusione degli studi

Autore	Motivo di esclusione
Boorman et al. 2018	Lo studio non indaga fattori prognostici inerenti a un trattamento conservativo
Keener et al. 2015	Lo studio indaga dei fattori prognostici in riferimento alla lesione di cuffia dei rotatori su spalle asintomatiche. Non sono stati analizzati potenziali legami con variabili quali tipo di lavoro, comorbidità e dimensione della lesione nella spalla controlaterale (lesione di cuffia sintomatica) al rischio di progressione della lesione e sviluppo di dolore
Dickinson 2018	Nello studio non tutti i partecipanti hanno effettuato un esame di imaging per individuare la lesione di cuffia, pertanto, la diagnosi è stata effettuata clinicamente. Inoltre, i fattori prognostici presi in considerazione non sono utilizzati per fornire indicazioni in merito a un trattamento di tipo conservativo.
Jain et al. 2019	I fattori prognostici presi in considerazione non sono stati utilizzati per capire se alla baseline i pazienti potessero beneficiare del trattamento conservativo. È stato fatto un confronto tra benefici derivanti da un trattamento conservativo e chirurgico. Benché sia organizzato come uno studio di coorte, l'analisi dei dati è più simile a uno studio sperimentale che compara gli outcome derivanti da due possibili trattamenti.
Keener et al. 2017	Le lesioni di cuffia prese in considerazione erano asintomatiche
Miller et al. 2016	I fattori prognostici presi in considerazione non sono in riferimento ad un outcome del trattamento conservativo, bensì servono a capire quale muscolo della cuffia (sovraspinato) può essere o meno correlato a una riduzione della forza in abduzione e rotazione esterna valutata con il dinamometro
Gialanella B. 2013	Lo studio è un trial clinico
Wylie et al. 2016	Lo studio valuta l'associazione che esiste tra diversi fattori prognostici, senza però offrire indicazioni o correlazioni in merito a un trattamento di tipo conservativo

Cho et al. 2013	Lo studio considera i fattori prognostici in relazione ad un successivo trattamento chirurgico
Favard et al. 2009	Gli outcome presi in considerazione sono in riferimento a più trattamenti chirurgici
Seo et al. 2015	Gli outcome presi in considerazione fanno riferimento a un futuro trattamento chirurgico
Ramme et al. 2019	Viene presa in considerazione come variabile per lo più il trattamento, escludendo altri possibili fattori prognostici.
Gladstone et al. 2007	Gli outcome presi in considerazione fanno riferimento a un trattamento chirurgico
Keener 2019	Lo studio considera i fattori prognostici in relazione ad un successivo trattamento chirurgico, senza offrire indicazioni circa il fallimento/successo del trattamento conservativo
Agout 2018	Vengono raccolti dei fattori prognostici, ma nei risultati e nella discussione dello studio, a favore del successo del trattamento conservativo, non viene chiaramente esplicitato quale fattore prognostico, alla baseline, potesse portare al successo del trattamento.
Moosmayer 2017	Studio di coorte retrospettivo, con finalità di prognosi. Parla dell'evoluzione di una lesione di cuffia non trattata chirurgicamente nel tempo, però le finalità e gli obiettivi dello studio non sono perfettamente aderenti alle finalità della revisione sistematica.
Eisner 2013	Questo studio si pone come studio di coorte retrospettivo, nei metodi viene effettuata un'analisi retrospettiva comparativa e la finalità è più in ottica di trattamento che di prognosi.
Ansok 2019	Lo studio analizza la presenza di un fattore prognostico (disturbi del sonno) in soggetti che presentano una lesione della cuffia e si propone di adottare una misura oggettiva nella valutazione del sonno. Ai soggetti dello studio però non viene offerto un trattamento di tipo conservativo, pertanto non si può capire, alla baseline, se questi soggetti possano giovarne.

Tabella 3

Critical appraisal degli studi inclusi

I 10 studi inclusi nella revisione sono stati valutati attraverso la QUIPS tool, nella tabella 3 è possibile osservare la loro sintesi.

La QUIPS (Quality In Prognosis Studies) tool è uno strumento utilizzato per la valutazione del rischio di bias negli studi prognostici. È suddivisa in 6 sezioni, ognuna delle quali è composta da diversi items che a loro volta vengono giudicati separatamente.

I 6 domini della QUIPS tool sono:

1. Study participation
2. Study attrition
3. Prognostic factor measurement
4. Outcome measurement
5. Study confounding
6. Statistical analysis and reporting

La valutazione complessiva del rischio di bias viene espressa attraverso il giudizio “alto rischio di bias”, “moderato rischio di bias” e “basso rischio di bias”.

Alla fine della valutazione 4 studi hanno ottenuto un giudizio come basso rischio di bias, 4 studi con moderato rischio di bias e 2 studi ad alto rischio di bias. Gli studi risultati ad alto rischio di bias hanno in comune una carenza di informazioni nella sezione “study participation” e “study confounding”, inoltre presentano un rischio di bias da moderato ad alto nella sezione “outcome measurement”. La stessa difficoltà nel reperire abbastanza informazioni nella sezione “study participation” è presente anche negli studi a moderato rischio di bias, inoltre, gli studi classificati con un moderato rischio di bias sono tutti a basso rischio di bias nella valutazione e misura dei fattori prognostici e degli outcome, eccetto lo studio di Tanaka 2010 che presenta un alto rischio di bias nella valutazione degli outcome. Gli studi ad alto rischio di bias sono stati considerati tali se presentano almeno 3 o più sezioni ad alto rischio di bias, mentre gli studi considerati alla valutazione finale con un moderato rischio di bias presentano almeno 3 sezioni a moderato rischio di bias oppure una combinazione tra moderato rischio e alto rischio di bias alla valutazione delle sezioni. Gli studi a basso rischio di bias sono stati giudicati tali nel momento in cui la maggior parte dei domini della QUIPS presentasse un basso rischio di bias.

Valutazione del rischio di bias con il QUIPS tool

	Study Participation	Study Attrition	Prognostic Factor Measurement	Outcome Measurement	Study Confounding	Statistical analysis and reporting	Overall risk of bias
Braun 2018	Low bias	Moderate bias	Low bias	Low bias	Low bias	Low bias	Low bias
Dunn 2016	Low bias	Low bias	Low bias	Low bias	Moderate bias	Low bias	Low bias
Boorman 2014	Low bias	Moderate bias	Low bias	Low bias	Moderate bias	Low bias	Low bias
Jain 2018	Moderate bias	High bias	Low bias	Low bias	Low bias	Low bias	Moderate bias
Lo 2018	Moderate bias	Low bias	Low bias	Low bias	Moderate bias	Moderate bias	Moderate bias
Goldberg 2001	High bias	Low bias	High bias	Moderate bias	High bias	Low bias	High bias
Itoi 1992	High bias	High bias	Low bias	High bias	High bias	Low bias	High bias
Nakhaei Amroodi 2019	Moderate bias	Low bias	Low bias	Moderate bias	Low bias	Low bias	Low bias
Tanaka 2010	High bias	Moderate bias	Low bias	High bias	Moderate bias	Low bias	Moderate bias
Vad 2002	High bias	Low bias	Low bias	Low bias	High bias	Moderate bias	Moderate bias

Tabella 4

Sintesi dei risultati

Autore e anno	Popolazione	Fattori prognostici	Follow up	Analisi statistica	Risultati
Braun 2018 ^[18]	61 adulti (età media 50aa, SD 12) con dolore alla spalla in presenza di una lesione parziale atraumatica della cuffia dei rotatori e segni clinici di impingement (arco doloroso, test positivi per impingement senza essere ricorsi a chirurgia precedentemente).	Fattori demografici e fisici valutati alla baseline. Età, sesso, richieste fisiche, disabilità (WORC), dolore (VAS), storia di dolore alla spalla (inclusi trattamenti precedenti), durata dei sintomi, presenza di diabete, abitudine al fumo, catastrofizzazione (PCS)	3 mesi	Analisi dei modelli prognostici. I fattori continui (WORC, PCS) sono stati analizzati come misure continue. Tutti i fattori non continui sono stati analizzati come binari. Le analisi si sono basate su un "information-theoretic approach", una variante dell'"Akaike's Information Criterion (AIC)"	Non è stato possibile riuscire a creare un modello prognostico, un maggiore sample size sarebbe stato necessario per aumentare le possibilità di raggiungere una maggiore precisione nell'analisi dei modelli.
Dunn 2016 ^[19]	433 adulti (età media 62aa) con una	Fattori demografici valutati alla baseline.	1-2-5 anni	Modello multivariato regolato per severità	Basse aspettative del pz circa l'efficacia della riabilitazione è il

	lesione completa della cuffia atraumatica.	Sesso, età, BMI, arto dominante, razza, educazione, occupazione, fumo, comorbidità, Marx score, aspettative del paziente, ASES. Fattori legate alle caratteristiche della lesione: durata dei sintomi, retrazione, migrazione della testa omerale, tendini coinvolti, forza muscolare in elevazione anteriore, intervallo acromio-omerale (mm).		della lesione, età, livello di attività fisica, BMI, sesso, VAS, Single Assessment Numeric Evaluation score, educazione, arto dominante, comorbidità, durata dei sintomi e aspettative del pz.	più significativo indicatore di fallimento riabilitativo e ricorso a chirurgia. Pz con alti livelli di attività fisica e pz non fumatori erano anch'essi più intenzionati a far ricorso a chirurgia. Fattori strutturali (dimensioni della lesione, retrazione), vas e debolezza non erano indicatori per la scelta di un intervento chirurgico. I soggetti che falliscono il trattamento riabilitativo e decidono di sottoporsi a chirurgia lo fanno nelle prime 12 settimane.
Boorman 2014 ^[20]	93 adulti (età media 60aa ± 9) con una lesione completa della cuffia,	Caratteristiche alla baseline dei pz, tra cui età, sesso, dimensione della lesione, ROM, durata dei sintomi, Rotato Cuff Quality-of-Life Index (RC-QOL),	2 anni	Utilizzo della regressione logistica per prevedere l'outcome dicotomico successo/fallimento del	Tra i fattori presi in considerazione il RC-QOL era l'unico in grado di poter prevedere l'outcome. Questionario utile anche come

	sintomatici da almeno 3 mesi.	inizio traumatico o insidioso, coinvolgimento del lato dominante o non dominante, forza dei muscoli extrarotatori, abitudine al fumo		trattamento conservativo.	strumento prognostico per la verifica dei progressi nel tempo. Dopo 3 mesi di trattamento conservativo i risultati derivanti dal questionario aumentano in media di 33 punti (su 100) dal valore di baseline. Questo risultato viene mantenuto in modo simile a distanza di due anni tra coloro che hanno tratto beneficio dal trattamento conservativo
Jain 2018 ^[21]	70 adulti (età media 63aa ± 8) con una lesione sintomatica della cuffia dei rotatori.	Caratteristiche alla baseline del pz tra cui: sesso, età, etnia, livello di educazione, stato civile, durata dei sintomi, utilizzo della spalla a lavoro, coinvolgimento del lato dominante, inizio traumatico, forza dei mm. extrarotatori, forza in abduzione, comorbidità,	3-6-12-18 mesi. Follow up eseguito via mail.	Sono stati riportati gli effetti della covariata SPADI misurata al 18esimo mese di follow up. Sono state valutate 21 variabili e le loro interazioni nel tempo. Le variabili continue sono state riassunte	I fattori che anticipano un miglior outcome in seguito a trattamento riabilitativo in seguito a follow-up di 18 mesi sono: essere sposati (vs single/divorziati/vedovi), avere un alto livello di educazione (college o superiore), una breve durata dei sintomi, lavori

		<p>abitudine al fumo e alcool, FABQ modificata, MHI-5, SPADI, aspettative del paziente in seguito al trattamento, presenza di una lesione associata al tendone del bicipite brachiale.</p> <p>Caratteristiche della lesione rilevate con MRI tra cui dimensione longitudinale e trasversa, cross-sectional area, spessore della lesione, infiltrazione di grasso, atrofia muscolare, n° di tendini coinvolti e retrazione tendinea.</p>		<p>utilizzando l'interquartile range, media, mediana e deviazione standard.</p> <p>Tutti i modelli sono stati stimati utilizzando un modello pesato lineare misto che incorpora una covarianza autoregressiva di primo ordine.</p>	<p>manuali leggeri/assenti a lavoro (vs moderati/pesanti), consumo di alcool 1-2 volte a settimana (vs 2-3 volte al mese), una lesione parziale della cuffia (vs completa) e assenza di infiltrazioni di grasso nella cuffia dei rotatori.</p> <p>Bassi valori di SPADI nei pz maschi, in coloro con alti valori di MHI-5 e retrazione tendinea sono risultati significativi.</p>
Lo 2018 ^[22]	76 adulti (età media 52aa ± 9) con lesione parziale della cuffia dei rotatori (sovraspinato e/o sottospinato) con	Caratteristiche valutate alla baseline e questionari, tra cui: età, sesso, coinvolgimento dell'arto dominante, inizio dei sintomi traumatico/atraumatico, durata	46 ± 7 mesi	La probabilità di una relazione data dal caso tra due variabili è stata determinata utilizzando il p-value (settato a p<0.25). Tutte le variabili	Il lato coinvolto (non dominante), l'inizio della sintomatologia (atraumatica) e spessore della lesione (<50% dello spessore del tendine) sono le variabili più significative nel

	una durata dei sintomi di almeno 3 mesi.	dei sintomi, punteggi alla ASES, SST, spessore della lesione.		che si sono dimostrate significative nel confronto univariato sono state analizzate insieme in un modello di regressione logistica multivariato (p-value settato a 0.05)	determinare il successo del trattamento conservativo.
Goldberg 2001 ^[23]	46 adulti (età media 65aa ± 11) con una lesione completa, non acuta, di uno o più tendini della cuffia dei rotatori (sovraspinato, sottospinato, sottoscapolare).	Informazioni demografiche tra cui: età, sesso, consumo di alcool e tabacco. Questionari: Simple Shoulder Test (SST), Short Form-36 (SF-36)	Ogni 6 mesi viene ripetuto il SST. Follow up medio di 2.5±1.6 anni.	T-test a due code, ipotizzando differenze impari/sproporzionate, è stato utilizzato per comparare variabili continue. Test del chi quadrato per l'indipendenza è stato utilizzato per confrontare informazioni non-continue, categoriche.	I pazienti migliorati in seguito al trattamento conservativo era più probabile che avessero una lesione all'arto dominante, un punteggio basso alla baseline del SST e una maggiore difficoltà, alla baseline, di infilarsi la camicia con le mani dietro la schiena. I punteggi della SF-36 erano significativi per una bassa funzione sociale in coloro che

					non hanno ottenuto beneficio dal trattamento conservativo.
Itoi 1992 ^[24]	54 adulti (età media 64aa, range 45-77aa) con lesione completa della cuffia dei rotatori.	Criteri di Wolfgang valutati alla baseline e seguenti follow up: 4 categorie comprendenti dolore, rom in abduzione, forza, funzione. Sono stati presi in considerazione l'occupazione, anamnesi, valutazione fisica (rom doloroso, dolore notturno, atrofia muscolare, dolorabilità, segni di impingement), imaging.	3.4aa (range 1-9 anni)	La valutazione dei risultati pre- e post-trattamento è stata fatta con il t-test per dati appaiati. La misura dei valori di imaging, rom in abduzione è stata confrontata con il student t-test e l'incidenza dei vari parametri con il test chi quadro. Il test di Mann-Whitney è stato utilizzato nel comparare i risultati dei pazienti con gli esami diretti e indiretti e nel confrontare la forza in abduzione espressa con il test manuale di forza.	Ci si aspetta che il trattamento conservativo produca i migliori risultati per i pazienti con rom e forza muscolare preservati, indipendentemente dalla gravità del dolore. In questi casi, si ritiene che il trattamento conservativo produca risultati soddisfacenti a breve e medio termine, ma è probabile che lo sia di meno durante un periodo di osservazione a lungo termine (più di 6aa)

<p>Nakhaei Amroodi 2019^[25]</p>	<p>272 adulti (età media 59.9aa ± 10.2) con lesione parziale della cuffia dei rotatori.</p>	<p>Caratteristiche cliniche e demografiche, tra cui: età, sesso, coinvolgimento dell'arto dominante, storia di trauma, durata dei sintomi, tipo di lesione (articolare/interstiziale/bursale), profondità della lesione, (maggiore o minore del 50% dello spessore del tendine), dolore notturno, PAS (Painful Arc Syndrome), numero di sedute di fisioterapia, consumo di FANS, VAS, CSS, ADL score, ASES.</p>	<p>21.9 ± 5.5 mesi (range 6-52 mesi)</p>	<p>Test di Kolmogorov-Smirnov per testare la normalità delle variabili. Analisi della varianza a senso unico o la sua controparte non parametrica (Kruskal-Wallis test) per la valutazione delle potenziali associazioni tra la localizzazione della lesione e variabili numeriche. L'associazione tra la localizzazione della lesione e le variabili categoriche è stata determinata con il test del chi quadro. Regressione binaria logistica per prevedere la progressione verso la</p>	<p>La localizzazione della lesione è associata in modo significativo con il sesso (tipo bursale maggiormente presente nei maschi e tipo articolare/interstiziale nelle femmine), durata dei sintomi, consumo di fans (> tipo bursale), painful arc syndrome e CSS (score inferiore nel tipo bursale). La progressione verso un intervento chirurgico in seguito a trattamento conservativo della durata di 6 mesi era associata in modo significativo al coinvolgimento dell'arto dominante, alla profondità della lesione (>50% dello spessore tendineo) e localizzazione della lesione (> tipo bursale).</p>
--	---	---	--	--	--

				<p>chirurgia dopo aver considerato gli effetti delle interazioni tra variabili indipendenti.</p> <p>Regressione multinomiale logistica per valutare l'associazione tra la localizzazione della lesione con le caratteristiche clinico-demografiche dopo aver considerato l'interazione tra le variabili indipendenti.</p>	
Tanaka 2010 ^[26]	118 adulti (età media 69aa) con una lesione completa della cuffia dei rotatori	Età, sesso, storia di trauma, dolore notturno, rom in elevazione, rom in extrarotazione, segni di impingement (test di Neer e test di Hawkins), ritrovamenti	2.4 aa (range 2-3.5aa)	Test di Mann-Whitney per comparare l'atrofia muscolare del sovraspinato, rom in elevazione, rom in extrarotazione ed età.	4 fattori si correlano molto bene con il successo in seguito a trattamento conservativo: un rom preservato in extrarotazione (>52°), segni di impingement negativi, poca o nessuna atrofia

		all'imaging (MRI) di lacerazioni tendinee, dimensione della lesione, atrofia muscolare del sovraspinato e integrità del tendine intramuscolare del sovraspinato.		Tutti gli altri valori sono stati confrontati con il test del chi quadro per l'indipendenza.	del muscolo sovraspinato (occupancy ratio > 78%), tendine intramuscolare del sovraspinato intatto. Il tasso di successo era dell'87% nel caso in cui fossero presenti almeno 3 fattori su 4.
Vad 2002 ^[27]	108 adulti (età media 61aa) con una lesione massiva della cuffia dei rotatori (lesione completa di almeno due tendini della cuffia, dimensione ≥ 5 cm).	Shoulder Rating Questionnaire. Il questionario indaga le seguenti aree: dolore, adl, attività ricreative o atletiche, soddisfazione generale del paziente. Sono stati considerati inoltre fattori negativi quali la migrazione superiore della testa dell'omero, una riduzione del rom passivo, presenza di osteoartrite glenomeroale, età >65aa.	3.2aa (range 2-7aa)	Analisi della varianza (ANOVA) a senso unico con intervallo di confidenza settato al 95%	La presenza concomitante di forza in extrarotazione/abduzione < 3 e la migrazione superiore della testa omerale porta a dei risultati negativi sia a chi effettua il trattamento conservativo in prima battuta, sia in coloro che effettuano il trattamento chirurgico.

Tabella 5

Analisi dei risultati degli studi inclusi

All'interno degli studi di coorte inclusi sono stati analizzati molteplici fattori prognostici e tipi di lesione (parziale, completa o massiva di cuffia), alcuni dei quali risultano essere in comune tra loro. Pertanto, si è deciso di suddividere inizialmente gli studi in base alla tipologia di lesione presa in esame e successivamente analizzarne i fattori prognostici risultati significativi in due gruppi separati in modo da poter raccogliere in maniera omogenea e ordinata i risultati derivanti dagli studi.

1. Fattori strutturali

- a. Questo contenitore raccoglierà al suo interno fattori strutturali e anatomici della lesione, tra cui la sua localizzazione, il tipo, la profondità, se è insorta in modo traumatico o atraumatico, la presenza di atrofia muscolare o infiltrato di grasso all'interno del tessuto. Sempre all'interno di questo gruppo verranno presi in considerazione anche fattori indagati attraverso l'esame obiettivo tra i quali il ROM e la forza muscolare.

2. Fattori personali

- a. All'interno di questo contenitore figurano tutti quegli elementi prognostici che possono essere indagati attraverso l'anamnesi e la somministrazione di questionari: le aspettative del paziente, lo status coniugale, difficoltà nell'eseguire azioni della vita quotidiana, l'abitudine al fumo o alcool, il tipo di lavoro effettuato.

5 studi ^[22,24,25,26,27] hanno preso in considerazione e rilevato come statisticamente significativi dei fattori di tipo strutturale; 2 studi ^[20,23] valutano fattori personali; 3 studi ^[18,19,21] valutano entrambi.

Fattori strutturali analizzati in una popolazione con lesione parziale della cuffia dei rotatori

2 studi ^[22,25] hanno valutato l'influenza di fattori strutturali all'interno di una tipologia di pazienti aventi una lesione parziale della cuffia dei rotatori. Nello studio di Lo et al 2018²² il 49% dei pazienti ha effettuato un trattamento di tipo conservativo ottenendo un miglioramento dei sintomi e soddisfazione del paziente. I fattori che possono essere in grado di prevedere un miglioramento degli outcome in seguito alla somministrazione di un trattamento di tipo conservativo sono lo spessore della lesione, il coinvolgimento dell'arto non-dominante e il modo in cui è iniziata la lesione. Infatti, una lesione che inizia in modo atraumatico, che coinvolge l'arto non-dominante e

che interessa meno del 50% dello spessore tendineo può predisporre a un miglioramento successivo al trattamento conservativo. Il miglioramento dei pazienti è stato valutato con i questionari ASES e SST, passando rispettivamente da una baseline di 64 ± 20.1 (su 100) e 6.6 ± 2.9 (su 12) a un risultato di 85.1 ± 16.9 e 10.0 ± 2.5 al follow up, risultando statisticamente significativo ($P < 0.01$).

È possibile osservare dei risultati simili nello studio di Nakhaei Amroodi et al 2019²⁵, anche in questo caso una lesione che coinvolge l'arto dominante e che comprende più del 50% dello spessore tendineo si correla a degli outcome peggiori in seguito a trattamento conservativo della durata di 6 mesi, con ricorso a trattamento chirurgico. Inoltre, questo studio offre maggiori informazioni riguardo la localizzazione della lesione (bursale o articolare/interstiziale). Una lesione di tipo bursale è più frequente osservarla nei maschi e si correla con una maggiore durata dei sintomi, un maggiore consumo di FANS, painful arc syndrome e score inferiori al Costant Shoulder Score (CSS). Pertanto, questi fattori possono essere capaci di prevedere degli outcome peggiori in seguito a trattamento di tipo conservativo. Sono stati considerati dei questionari per cui bassi valori al CSS, VAS pain, ADL, ASES erano predittivi di fallimento del trattamento conservativo e successivo ricorso a chirurgia, ma queste variabili indipendenti non sono risultate statisticamente significative all'interno del modello di regressione binaria logistica.

Fattori strutturali analizzati in una popolazione con lesione completa della cuffia dei rotatori

Per quanto concerne l'analisi di fattori strutturali in una popolazione con lesione completa della cuffia dei rotatori sono stati individuati due studi (Itoi e Tabata 1992²⁴ e Tanaka et al 2010²⁶). Indipendentemente dalla gravità del dolore, Itoi e Tabata hanno dimostrato che il trattamento conservativo può portare a migliori risultati se i pazienti, alla baseline, hanno un ROM in abduzione e forza preservati. Inoltre, si ritiene che il trattamento conservativo produca risultati soddisfacenti a breve e medio termine, ma è probabile che lo sia di meno durante un periodo di osservazione a lungo termine (più di 6aa). Bisogna tenere in considerazione che la misurazione della forza in questo studio non è stata effettuata attraverso un dinamometro, ma manualmente.

Secondo Tanaka et al 2010, 4 fattori si correlano molto bene con il successo in seguito a trattamento conservativo: un rom preservato in extrarotazione ($> 52^\circ$), segni di impingement negativi, poca o nessuna atrofia del muscolo sovraspinato (occupancy ratio $> 78\%$), tendine intramuscolare del sovraspinato intatto. Il tasso di successo era dell'87% nel caso in cui fossero presenti almeno 3 fattori

su 4. Un ROM preservato in extrarotazione indica poca o nessuna contrattura e rigidità del muscolo sottoscapolare e una buona funzione dei muscoli sottospinato e piccolo rotondo. Inoltre, una storia di trauma e dolore notturno non si correlano con gli outcome del trattamento conservativo. In questo studio però viene considerato esclusivamente il tendine intramuscolare del sovraspinato, gli altri tendini intramuscolari dei restanti muscoli della cuffia non sono stati presi in considerazione.

Fattori strutturali analizzati in una popolazione con lesione massiva della cuffia dei rotatori

Un solo studio presente all'interno della revisione ha preso in considerazione una popolazione con una lesione massiva della cuffia dei rotatori (Vad et al 2002²⁷). Sono stati considerati una serie di fattori prognostici negativi scelti da un precedente lavoro di Ellman ^[28] tra cui figurano: forza in extrarotazione/abduzione < 3, atrofia muscolare, migrazione superiore della testa omerale, ridotto rom passivo, osteoartrite glenomeroale. I pazienti che hanno ottenuto risultati peggiori in seguito al trattamento conservativo presentavano almeno 3 fattori prognostici negativi e nessuno dei pazienti che ha ottenuto beneficio dal trattamento conservativo aveva 3 o più fattori negativi contemporaneamente. Inoltre, la presenza concomitante di forza in extrarotazione/abduzione < 3 e la migrazione superiore della testa omerale porta a dei risultati negativi sia a chi effettua il trattamento conservativo in prima battuta, sia in coloro che effettuano il trattamento chirurgico. Un altro dato evidenziato dallo studio è il coinvolgimento dell'arto non-dominante. Il coinvolgimento dell'arto non-dominante condivide un alto tasso di fallimento in seguito al trattamento conservativo, ma questo dato deve essere investigato ulteriormente. Oltre i fattori prognostici negativi elencati precedentemente i pazienti hanno compilato il Shoulder Rating Questionnaire, un questionario che ricopre diverse aree tra cui il dolore, ADL, attività ricreative e la soddisfazione generale del paziente. I dati derivanti dal questionario, però, non sono stati considerati come valore prognostico.

Fattori personali analizzati in una popolazione con lesione completa della cuffia dei rotatori

All'interno della revisione sono stati identificati due studi (Boorman et al 2014²⁰, Goldberg et al 2001²³) nei quali alcuni fattori personali, non legati strettamente all'anatomia della lesione, possono essere utilizzati nel prevedere alla baseline gli outcome derivanti dal trattamento conservativo in una popolazione con lesione completa della cuffia dei rotatori. Tra i vari fattori prognostici presi in considerazione, Boorman et al 2014 evidenziano un questionario, il Rotator Cuff Quality-of-Life Index (RC-QOL). Il RC-QOL era l'unico in grado di poter prevedere l'outcome e suggeriscono il suo

utilizzo anche come strumento prognostico per la verifica dei progressi nel tempo. Dopo 3 mesi di trattamento conservativo i risultati derivanti dal questionario aumentano in media di 33 punti (su 100) dal valore di baseline. Questo risultato viene mantenuto in modo simile a distanza di due anni tra coloro che hanno tratto beneficio dal trattamento conservativo. Coloro che hanno ottenuto un beneficio dal trattamento conservativo possedevano un valore alla baseline di 48.5 ± 21.5 (range 0-84), mentre coloro che non hanno ottenuto dei miglioramenti un valore di 32.7 ± 14.7 (range 6-66). Un risultato simile viene riportato nello studio di Goldberg et al 2001, nel quale era più probabile osservare un peggioramento degli outcome in seguito a trattamento conservativo in coloro che, nei punteggi del questionario SF-36, presentassero dei bassi livelli nel dominio "funzione sociale". Nello stesso studio viene utilizzato un altro questionario, il Simple Shoulder Test (SST), ed evidenzia come dei bassi punteggi al SST, il coinvolgimento dell'arto dominante e una maggiore difficoltà, alla baseline, di infilarsi la camicia con le mani dietro la schiena si correlassero a un miglioramento in seguito al trattamento conservativo. Questo viene spiegato dal fatto che i pazienti con difficoltà ad infilarsi la camicia potrebbero avere una limitata rotazione interna causata da una retrazione della capsula posteriore; questa rigidità può essere indipendente dalla lesione della cuffia dei rotatori e spesso può essere trattata efficacemente con un trattamento conservativo. Il coinvolgimento dell'arto dominante può compensare meglio con un trattamento conservativo basato sul rinforzo muscolare della cuffia dei rotatori e del deltoide, inoltre, i pazienti con una bassa funzione alla baseline hanno più possibilità di migliorare con qualsiasi tipo di approccio terapeutico.

Fattori strutturali e personali analizzati in una popolazione con lesione della cuffia dei rotatori

3 studi (Braun et al 2018¹⁸, Dunn et al 2016¹⁹, Jain et al 2018²¹) presenti all'interno della revisione indagano ed evidenziano sia fattori strutturali che personali come elementi prognostici nella gestione conservativa di una lesione della cuffia dei rotatori. Più precisamente in una popolazione rispettivamente con lesione parziale ^[18], completa ^[19] e non meglio specificata ^[21].

Per quanto riguarda la popolazione con una lesione completa della cuffia dei rotatori, nello studio di Dunn et al 2016 viene evidenziato come le basse aspettative del paziente nei confronti della terapia fisica fossero il fattore prognostico più forte in grado di prevedere il fallimento del trattamento conservativo. Altri fattori correlati al fallimento del trattamento conservativo e successivo ricorso al trattamento chirurgico sono alti livelli di attività fisica e lo status di non-fumatore. Tuttavia, non è ancora chiaro come i pazienti che non fumano siano meno propensi ad effettuare una riparazione chirurgica, questo dato potrebbe essere legato a un bias del chirurgo e

pertanto non significa che lo status di non-fumatore sia un'indicazione per effettuare una riparazione chirurgica in questo tipo di popolazione. Sono stati analizzati inoltre fattori strutturali come la dimensione della lesione, il grado di retrazione tendineo, dolore e debolezza; nessuno di questi fattori prognostici è però correlato in senso prognostico al fallimento del trattamento conservativo.

Lo studio di Jain et al 2018 prende in esame una popolazione con lesioni sia parziali che complete della cuffia dei rotatori e considera fattori personali e strutturali confrontati con dei questionari. Da questo studio emerge che essere sposati, avere una sintomatologia che perdura da poco tempo, utilizzare la spalla a lavoro per effettuare pochi o nessun lavoro di tipo manuale, consumare alcool 1-2 a settimana, sono dei fattori prognostici che si correlano in modo significativo con risultati più bassi rilevati allo SPADI score (sintomi di dolore e disabilità migliori). Tra i fattori strutturali, avere una lesione parziale (vs completa) della cuffia dei rotatori e l'assenza di tessuto adiposo infiltrato si correlano a bassi risultati allo SPADI score; la maggior parte di questi risultati si è vista a 6 mesi, nel quale i pazienti con lesione parziale della cuffia dei rotatori hanno ottenuto outcome migliori rispetto a coloro con lesione completa. Tra i vari fattori considerati all'interno dello studio, emerge che avere un alto livello educativo (college o superiore) si correla anch'esso con punteggi più bassi allo SPADI score.

Altri dati che si correlano a bassi punteggi allo SPADI sono il sesso maschile, alti punteggi al MHI-5 score, poca o nessuna retrazione tendinea. Questi ultimi dati, però, non sono risultati statisticamente significativi ($P < 0.10$) all'interno dello studio.

Lo studio di Braun et al 2018 è l'unico all'interno della revisione a voler creare un modello prognostico capace di poter prevedere gli outcome del trattamento conservativo in una popolazione con una lesione parziale della cuffia dei rotatori. Sono stati creati e analizzati 8 modelli prognostici utilizzando una combinazione di dati derivanti da 61 partecipanti. I modelli prognostici sono stati creati sulla base di fattori prognostici di tipo continuo (età, disabilità, dolore, durata dei sintomi, catastrofizzazione), fattori prognostici di tipo categorico (sesso, richieste fisiche, storia di dolore alla spalla, diabete, abitudine al fumo) e caratteristiche aggiuntive (tendine coinvolto, coinvolgimento dell'arto dominante, status lavorativo). Tuttavia, nessuno dei modelli prognostici creati ha ottenuto una performance e precisione sufficiente, poiché i modelli analizzati riuscivano a spiegare solo una

piccola quantità (fino al 12%) della variabilità degli outcome. Considerata la bassa precisione dei modelli analizzati, sarebbe necessario un sample size maggiore per aumentarne la precisione.

DISCUSSIONE

L'obiettivo della revisione è stato quello di indagare quali fattori possono essere predittivi nella gestione delle lesioni di cuffia parziali, complete o massive, ricercando caratteristiche che permettano di distinguere in maniera significativa i pazienti che potrebbero avere esito positivo in seguito al trattamento conservativo.

Per fare questo, dalla stringa di ricerca sono stati individuati 10 studi di coorte che rispecchiassero i criteri in inclusione esposti precedentemente. In totale, 3 studi ^[18, 22, 25] hanno analizzato una popolazione con lesione parziale di cuffia, 5 studi ^[19, 20, 23, 24, 26] hanno analizzato una popolazione con lesione completa, 1 solo studio ^[27] ha indagato una popolazione con lesione massiva di cuffia e 1 solo studio ^[21] indaga una popolazione con lesione sintomatica (parziale o completa) di cuffia. La maggior parte degli studi all'interno della revisione presenta complessivamente un rischio di bias da moderato a basso, maggiormente presenti nelle sezioni "study participation" e "study confounding" dello strumento QUIPS Tools.

Analizzando gli studi, emerge che in una popolazione con lesione parziale di cuffia dei rotatori ^[21,22,25], possono essere predittivi del successo del trattamento conservativo diversi fattori tra cui il coinvolgimento dell'arto non-dominante, l'inizio atraumatico della sintomatologia e sintomi che perdurano da poco tempo. Inoltre, se in prima battuta il paziente presenta un referto di imaging, bisogna considerare che una lesione che interessa meno del 50% dello spessore tendineo, non bursale e senza infiltrato di tessuto adiposo, può correlarsi a degli outcome migliori in seguito ad una gestione conservativa. Alcuni di questi dati vengono confermati nello studio di Denkers et al.^[29], nel quale emerge che il coinvolgimento dell'arto non-dominante e una lesione che interessa meno del 50% dello spessore tendineo è più probabile che ottenga beneficio dall'approccio conservativo. Nello studio di Denkers, tuttavia, viene preso in considerazione un campione di persone la cui origine dei sintomi era traumatica.

Per quanto riguarda la localizzazione della lesione (bursale o articolare/interstiziale) vi è discordanza tra diversi studi presenti in letteratura, in quanto alcuni di essi sostengono che una localizzazione di

tipo bursale si associa ad outcome peggiori [25, 30, 31, 32], mentre altri studi non hanno evidenziato differenze o hanno ottenuto risultati migliori negli outcome in trattamenti di tipo chirurgico [33].

Tra i fattori personali o sociali del paziente bisogna tenere in considerazione che essere sposati (vs divorziati/single/vedovi), effettuare pochi o nessun incarico di tipo manuale che prevede l'utilizzo della spalla a lavoro, il consumo di alcool 1-2 volte a settimana (vs 2-3 volte al mese) e avere un alto livello di istruzione, sono fattori che si correlano in modo significativo a risultati più bassi allo SPADI score. Essere sposati e avere un alto livello educativo può indicare un miglior supporto sociale, una migliore compliance con il trattamento di tipo conservativo oppure migliori meccanismi di coping legati al dolore, il che porta a migliori risultati derivanti dal trattamento. È probabile che le richieste lavorative giornaliere in coloro che svolgono lavori moderati o pesanti non permetta il recupero nel dolore/funzione di spalla per via dell'uso ripetitivo o trauma.

L'associazione tra il consumo di alcool e i risultati del trattamento nello studio di Jain et al 2018 non sono ancora chiari, ma gli autori suppongono che il consumo di alcool potrebbe essere il "proxy" per un'altra variabile che non è stata misurata nello studio.

Questi fattori prognostici predittivi del successo riabilitativo in seguito a trattamento conservativo sono stati evidenziati in una popolazione di età variabile tra i 52 e 63 anni.

Considerando gli studi all'interno della revisione che indagano una popolazione con lesione completa della cuffia dei rotatori, viene enfatizzato il ruolo della funzione della spalla del paziente alla baseline. Infatti, i pazienti che alla base presentano un ROM preservato in extrarotazione ($> 52^\circ$) e abduzione ($> 140^\circ$) e con una forza al test di forza manuale $> 3/5$ hanno ottenuto risultati migliori in seguito alla somministrazione del trattamento conservativo [24,26]. Questo viene confermato anche dall'unico studio all'interno della revisione in cui viene presa in esame la lesione massiva della cuffia dei rotatori [27].

Altri fattori prognostici del successo del trattamento conservativo sono segni di impingement negativi, valutati attraverso l'utilizzo di due test ortopedici (test di Hawking e test di Neer), poca o nessuna atrofia del muscolo sovraspinato (occupancy ratio $> 78\%$, valutata come l'area cross-sezionale della fossa sovraspinata in un piano sagittale obliquo alla MRI) e tendine intramuscolari del sovraspinato intatto [26]. Questi ultimi dati, però, non sono facilmente indagabili nel caso in cui il paziente non abbia già effettuato uno studio di imaging precedentemente. Inoltre, queste informazioni provengono da studi che hanno ottenuto una valutazione del rischio di bias da alto a moderato, pertanto dovrebbero essere indagati ulteriormente.

Diversi questionari di valutazione si sono dimostrati efficaci nel prevedere gli outcome del trattamento riabilitativo in una popolazione con lesione completa della cuffia dei rotatori. Viene suggerito l'utilizzo del Rotator Cuff Quality-of-Life Index (RC-QOL) come strumento prognostico per verificare i progressi nel tempo, se il paziente alla baseline presenta un valore di 48.5 è probabile che possa beneficiare dal trattamento di tipo conservativo. Il RC-QOL è un questionario che comprende non solo i sintomi fisici, ma anche il lavoro, le attività ricreative, lo stile di vita, fattori sociali ed emotivi. La natura comprensiva del questionario prende in considerazione fattori che sono importanti per il paziente ma che non necessariamente possono essere valutati da altre componenti dell'esame fisico o anamnesi. Ad esempio, il coinvolgimento dell'arto dominante può determinare difficoltà nell'eseguire attività della vita quotidiana o ricreative, comportando un valore più basso nel dominio che indaga la qualità di vita. Il ROM e la forza possono in modo analogo essere rappresentate nel RC-QOL, dato che i pazienti con ROM e forza ridotti avrebbero difficoltà nell'eseguire attività nella vita quotidiana e riportare punteggi più bassi alla fine del questionario^[20]. Altri studi consigliano l'utilizzo del Simple Shoulder Test (SST) e Short Form-36 (SF-36), in quanto veloci e pratici da somministrare anche via mail. Il SF-36 è un questionario multidominio che analizza lo stato di salute generale della persona, e per far ciò si avvale di diversi domini; in particolare viene sottolineato il ruolo del dominio "funzione sociale", poiché dei bassi punteggi si possono correlare a degli outcome peggiori in seguito al trattamento conservativo. Dei bassi punteggi al SST (peggiori outcome funzionali) alla baseline, invece, potrebbero essere predittivi del beneficio in seguito al trattamento conservativo; come spiegano gli autori, i pazienti con una bassa funzione alla prima valutazione hanno un maggior margine di miglioramento^[23].

Allo stesso modo, è fondamentale considerare quelle che sono le aspettative del paziente nei confronti della terapia fisica, dal momento che possono essere un forte fattore prognostico capace di prevedere il fallimento del trattamento conservativo^[19]. Nello studio di Dunn et al^[19] viene menzionato che i soggetti che hanno fallito il trattamento riabilitativo si sono auto-identificati precocemente, entro le prime 12 settimane, enfatizzando dunque la forza delle aspettative sul trattamento. Le aspettative circa il trattamento proposto sono capaci di prevedere gli outcome non solo del trattamento conservativo, ma anche del trattamento chirurgico, come evidenziato da altri studi^[34,35], pertanto è indispensabile tenerne conto sia durante la valutazione che tramite l'utilizzo di questionari. Sempre nello stesso studio, viene riportato che alti livelli di attività fisica possono prevedere degli scarsi outcome del trattamento conservativo e verosimilmente sono più indicati per un intervento chirurgico. Non viene però specificato il significato di attività fisica, se inteso come

sport o come un'alta richiesta di attività manuali a lavoro. È possibile pensare che i pazienti con alti livelli di attività fisica tendano a sovradosare la quantità di esercizio, risultando in un sovraccarico funzionale e peggioramento della sintomatologia.

Differentemente dalla lesione parziale della cuffia dei rotatori, sembra che il coinvolgimento dell'arto dominante sia un fattore prognostico positivo del successo del trattamento conservativo delle lesioni complete o massive di cuffia ^[23,27], ma questo dato proviene da due studi con un rischio di bias alto o moderato e pertanto dovrebbe essere indagato ulteriormente.

Un solo studio presente all'interno della revisione ha avuto come obiettivo lo sviluppo di un modello prognostico multivariabile capace di prevedere gli outcome del trattamento conservativo in una popolazione con una lesione parziale sintomatica della cuffia dei rotatori; nessun altro studio con obiettivi simili è stato individuato dalla stringa di ricerca adottata. Allo stato attuale, non esiste un modello prognostico abbastanza preciso da riuscire in questo intento, in quanto dagli 8 modelli prognostici analizzati si poteva spiegare solo una piccola quantità (fino al 12% nel caso in cui venissero inclusi tutti i fattori prognostici presi in esame) della variabilità degli outcome ^[18]. Per riuscire in questo proposito, è necessario effettuare degli studi con un sample size maggiore, oppure prendere in considerazione diversi fattori prognostici.

All'interno della revisione nessuno studio ha trovato come statisticamente significativo il dolore percepito alla baseline, la presenza di dolore notturno o altre comorbidità come fattori prognostici capaci di prevedere i risultati del trattamento conservativo; viene enfatizzata la funzione della spalla alla baseline (valutando le capacità residue in termini di rom passivo, rom attivo, forza muscolare) e suggerito l'uso di questionari compilati autonomamente dal paziente in modo che possa valutare egli stesso le sue capacità funzionali.

CONCLUSIONI

Il coinvolgimento dell'arto non-dominante, l'inizio atraumatico della sintomatologia, la localizzazione della lesione, l'assenza di infiltrato di tessuto adiposo e lo status sociale possono essere in grado di prevedere gli outcome del trattamento conservativo in una popolazione con lesione parziale della cuffia dei rotatori.

Una buona funzione della spalla in termini di rom e forza, l'integrità del muscolo sovraspinato, l'utilizzo di questionari come il RC-QOL e SF-36 e le aspettative del paziente sono fattori da prendere in considerazione nella valutazione di una lesione completa o massiva di cuffia.

È importante in tal senso adottare un approccio che prenda in considerazione le capacità residue della spalla sintomatica, il livello di attività, le emozioni e pensieri del paziente nei confronti del trattamento conservativo per essere in grado di poterne prevedere gli esiti.

Le informazioni derivanti dalla revisione sono limitate dal basso numero di studi inclusi e dalla loro eterogeneità nei metodi di conduzione e rischio di bias associato. È necessario a tal proposito che la ricerca punti maggiormente allo sviluppo di studi con finalità prognostica.

BIBLIOGRAFIA:

1. Franco ESB, Puga MEDS, Imoto AM, de Almeida J, da Mata V, Peccin S. What do cochrane systematic reviews say about conservative and surgical therapeutic interventions for treating rotator cuff disease? Synthesis of evidence. *Sao Paulo Med J* 2019;137:543–9. <https://doi.org/10.1590/1516-3180.2019.0275160919>.
2. Ottenheijm RP, Joore MA, Walenkamp GH, Weijers RE, Winkens B, Cals JW, et al. The Maastricht Ultrasound Shoulder pain Trial (MUST): Ultrasound imaging as a diagnostic triage tool to improve management of patients with non-chronic shoulder pain in primary care. *BMC Musculoskelet Disord* 2011;12:154. <https://doi.org/10.1186/1471-2474-12-154>.
3. Kuijpers T, Van Tulder MW, Jmg Van Der Heijden G, Bouter LM, Van Der Windt DA. Costs of shoulder pain in primary care consulters: a prospective cohort study in The Netherlands 2006. <https://doi.org/10.1186/1471-2474-7-83>.
4. Huegel J, Williams AA, Soslowsky LJ. Rotator Cuff Biology and Biomechanics: A Review of Normal and Pathological Conditions. *Curr Rheumatol Rep* 2014;17. <https://doi.org/10.1007/s11926-014-0476-x>.
5. Braun C, Hanchard NC, Handoll HH, Betthäuser A. Predicting the outcome of conservative treatment with physiotherapy in adults with shoulder pain associated with partial-thickness rotator cuff tears - A prognostic model development study. *BMC Musculoskelet Disord* 2018;19. <https://doi.org/10.1186/s12891-018-2239-8>.
6. Ainsworth R, Lewis JS. Exercise therapy for the conservative management of full thickness tears of the rotator cuff: a systematic review. *Br J Sport Med* 2007;41:200–10. <https://doi.org/10.1136/bjsm.2006.032524>.
7. Lenza M, Buchbinder R, Takwoingi Y, Johnston R V., Hanchard NCA, Faloppa F. Magnetic resonance imaging, magnetic resonance arthrography and ultrasonography for assessing rotator cuff tears in people with shoulder pain for whom surgery is being considered. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2013. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009020.pub2>.
8. Roy JS, Braën C, Leblond J, Desmeules F, Dionne CE, MacDermid JC, et al. Diagnostic accuracy of ultrasonography, MRI and MR arthrography in the characterisation of rotator cuff disorders: A systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med* 2015;49:1316–28. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2014-094148>.
9. Milgrom C, Schaffler M, Gilbert S, VanHolsbeeck M. Rotator-cuff changes in asymptomatic adults: the effect of age, hand dominance and gender. *J Bone Joint Surg Br.* 1995; 77:296–298.

10. Navarro-Ledesma S, Struyf F, Falla D, Luque-Suarez A. Non-traumatic chronic shoulder pain is not associated with changes in rotator cuff interval tendon thickness. *Clin Biomech* 2019;63:147–52. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiomech.2019.02.011>.
11. Cofield RH. Subscapular muscle transposition for repair of chronic rotator cuff tears. *Surg Gynecol Obstet*. 1982;154(5):667-672.
12. Gerber C, Fuchs B, Hodler J. The results of repair of massive tears of the rotator cuff. *J Bone Jt Surg - Ser A* 2000;82:505–15. <https://doi.org/10.2106/00004623-200004000-00006>.
13. Lädermann A, Denard PJ, Collin P. Massive rotator cuff tears: definition and treatment. *Int Orthop* 2015;39:2403–14. <https://doi.org/10.1007/s00264-015-2796-5>.
14. Vad VB, Warren RF, Altchek DW, O'Brien SJ, Rose HA, Wickiewicz TL. Negative prognostic factors in managing massive rotator cuff tears. *Clin J SportMed*. 2002 May;12(3):151-7. doi: 10.1097/00042752-200205000-00002. PMID: 12011722.
15. Ryösä A, Laimi K, Äärimala V, Lehtimäki K, Kukkonen J, Saltychev M. Surgery or conservative treatment for rotator cuff tear: a meta-analysis. *Disabil Rehabil* 2017;39:1357–63. <https://doi.org/10.1080/09638288.2016.1198431>.
16. Grooten WJA, Tseli E, Äng BO, Boersma K, Stålnacke BM, Gerdle B, Enthoven P. Elaborating on the assessment of the risk of bias in prognostic studies in pain rehabilitation using QUIPS-aspects of interrater agreement. *Diagn Progn Res*. 2019 Mar 7;3:5. doi: 10.1186/s41512-019-0050-0. PMID: 31093575; PMCID: PMC6460536.
17. Harris JD, Pedroza A, Jones GL, Baumgarten KM, Bishop JY, Brophy RH, et al. Predictors of pain and function in patients with symptomatic, atraumatic full-thickness rotator cuff tears: A time-zero analysis of a prospective patient cohort enrolled in a structured physical therapy program. *Am J Sports Med* 2012;40:359–66. <https://doi.org/10.1177/0363546511426003>.
18. Braun C, Hanchard NC, Handoll HH, Betthäuser A. Predicting the outcome of conservative treatment with physiotherapy in adults with shoulder pain associated with partial-thickness rotator cuff tears - a prognostic model development study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2018 Sep 11;19(1):329. doi: 10.1186/s12891-018-2239-8. PMID: 30205818; PMCID: PMC6134519.
19. Dunn WR, Kuhn JE, Sanders R, An Q, Baumgarten KM, Bishop JY, Brophy RH, Carey JL, Harrell F, Holloway BG, Jones GL, Ma CB, Marx RG, McCarty EC, Poddar SK, Smith MV, Spencer EE, Vidal AF, Wolf BR, Wright RW; MOON Shoulder Group. 2013 Neer Award: predictors of failure of nonoperative treatment of chronic, symptomatic, full-thickness rotator cuff tears. *J Shoulder Elbow Surg*. 2016 Aug;25(8):1303-11. doi: 10.1016/j.jse.2016.04.030. PMID: 27422460.

20. Boorman RS, More KD, Hollinshead RM, Wiley JP, Brett K, Mohtadi NG, Nelson AA, Lo IK, Bryant D. The rotator cuff quality-of-life index predicts the outcome of nonoperative treatment of patients with a chronic rotator cuff tear. *J Bone Joint Surg Am*. 2014 Nov 19;96(22):1883-8. doi: 10.2106/JBJS.M.01457. PMID: 25410506.
21. Jain NB, Ayers GD, Fan R, Kuhn JE, Baumgarten K, Matzkin E, Higgins LD. Predictors of Pain and Functional Outcomes After the Nonoperative Treatment of Rotator Cuff Tears. *Orthop J Sports Med*. 2018 Aug 3;6(8):2325967118788531. doi: 10.1177/2325967118788531. PMID: 30094270; PMCID: PMC6080194.
22. Lo IK, Denkers MR, More KD, Nelson AA, Thornton GM, Boorman RS. Partial-thickness rotator cuff tears: clinical and imaging outcomes and prognostic factors of successful nonoperative treatment. *Open Access J Sports Med*. 2018 Sep 18;9:191-197. doi: 10.2147/OAJSM.S153236. PMID: 30271226; PMCID: PMC6149897.
23. Goldberg BA, Nowinski RJ, Matsen FA 3rd. Outcome of nonoperative management of full-thickness rotator cuff tears. *Clin Orthop Relat Res*. 2001;(382):99-107.
24. Itoi E, Tabata S. Conservative treatment of rotator cuff tears. *Clin Orthop Relat Res*. 1992;(275):165-173.
25. Nakhaei Amroodi M, Salariyeh M. Predictors of failure after conservative treatment of symptomatic partial-thickness rotator cuff tear. *J Shoulder Elbow Surg*. 2020 Jan;29(1):113-120. doi: 10.1016/j.jse.2019.05.009. Epub 2019 Aug 6. PMID: 31399270.
26. Tanaka M, Itoi E, Sato K, Hamada J, Hitachi S, Tojo Y, Honda M, Tabata S. Factors related to successful outcome of conservative treatment for rotator cuff tears. *Ups J Med Sci*. 2010 Aug;115(3):193-200. doi: 10.3109/03009734.2010.493246. PMID: 20636254; PMCID: PMC2939521.
27. Vad VB, Warren RF, Altchek DW, O'Brien SJ, Rose HA, Wickiewicz TL. Negative prognostic factors in managing massive rotator cuff tears. *Clin J Sport Med*. 2002 May;12(3):151-7. doi: 10.1097/00042752-200205000-00002. PMID: 12011722.
28. Ellman H, Hanker G, Bayer M. Repair of the rotator cuff: end result study of factors influencing reconstruction. *J Bone Joint Surg [Am]* 1986;68A:1136-1144.
29. M.Denkens,K.Pletsch,R.Boorman,R.Hollinshead,andI.K.Y. Lo, "Partial thickness rotator cuff tears: observe or operative," in *Proceedings of the American Academy of Orthopaedic Surgeons Annual Meeting*, San Francisco, Calif, USA, February 2012.

30. Fukuda H. Partial-thickness rotator cuff tears: a modern view on Codman's classic. *J Shoulder Elbow Surg.* 2000 Mar-Apr;9(2):163-8. PMID: 10810700.
31. Kartus J, Kartus C, Rostgaard-Christensen L, Sernert N, Read J, Perko M. Long-term clinical and ultrasound evaluation after arthroscopic acromioplasty in patients with partial rotator cuff tears. *Arthroscopy* 2006;22:44-9. <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2005.07.027>
32. Cordasco FA, Backer M, Craig EV, Klein D, Warren RF. The partial-thickness rotator cuff tear: is acromioplasty without repair sufficient? *Am J Sports Med* 2002;30:257-60. <https://doi.org/10.1177/03635465020300021801>
33. Park JY, Yoo MJ, Kim MH. Comparison of surgical outcome between bursal and articular partial thickness rotator cuff tears. *Orthopedics* 2003;26:387-90.
34. Henn RF III, Kang L, Tashjian RZ, Green A. Patients' preoperative expectations predict the outcome of rotator cuff repair. *J Bone Joint Surg Am* 2007;89:1913-9. <http://dx.doi.org/10.2106/JBJS.F.00358>
35. Kukkonen J, Joukainen A, Lehtinen J, Mattila KT, Tuominen EKJ, Kauko T, et al. Treatment of non-traumatic rotator cuff tears A randomised controlled trial with one-year clinical results. *Bone Joint J* 2014;96-B:75-81. <http://dx.doi.org/10.1302/0301-620X.96B1.32168>

ALLEGATI

ALLEGATO A: Protocollo di studio

Titolo: Lesioni della cuffia dei rotatori e fattori predittivi nel trattamento conservativo: una revisione sistematica della letteratura

Razionale: La patologia della cuffia dei rotatori rappresenta una delle cause di dolore di spalla. Il trattamento di prima linea è conservativo, conoscere quale tipo di paziente sia in grado di rispondere adeguatamente al trattamento al momento della diagnosi potrebbe salvare tempo, sforzi e limitare i rischi derivanti da un intervento chirurgico.

Obiettivi: Lo scopo della revisione è valutare lo stato dell'arte in merito alle più recenti acquisizioni per determinare la presenza di fattori predittivi nella gestione delle lesioni di cuffia parziali, complete o massive. Si tratta di ricercare caratteristiche che permettano di distinguere in maniera significativa i pazienti che potrebbero avere esito positivo nel trattamento conservativo in riferimento ad outcome di dolore e disabilità.

Modello PEO(T)

Quesito di ricerca formulato attraverso il modello PEO(T):

- Popolazione:
 - Persone con lesione di cuffia dei rotatori parziali, complete o massive.
- Esposizione o fattori prognostici:
 - Età, sesso, presenza di kinesiofobia, catastrofismo, ansia, depressione, stress lavoro-correlato, self-efficacy, tipo di lavoro effettuato, livello di attività fisica, tipo di sport effettuato, dimensioni della lesione, numero di tendini coinvolti, durata dei sintomi, abitudine al fumo/alcool, BMI, coping, percezione di malattia, percezione di ingiustizia, presenza di sensibilizzazione centrale, utilizzo di farmaci, presenza di diabete, qualità del sonno
 - Trattamento conservativo, esercizio di tipo attivo, aerobico, contrazioni isometriche, concentriche, eccentriche, contro resistenza con utilizzo di elastici, stretching. Utilizzo di focus interno o esterno, esercizi per il controllo motorio, motor imagery.
- Outcome:

- Dolore e disabilità, qualità di vita, ROM, forza, ritorno all'attività lavorativa, ritorno allo sport, outcome del trattamento conservativo

Quesito di ricerca: Quali fattori prognostici possono essere indicativi del successo del trattamento conservativo di una lesione parziale, completa o massiva di cuffia sintomatica?

METODI

Criteria di eleggibilità:

Sono stati selezionati studi che rispondessero ai seguenti **criteri di inclusione:**

- **Partecipanti:**
 - Persone con lesione alla cuffia dei rotatori parziali/incomplete (partial thickness rotator cuff tear) o complete (full thickness rotator cuff tears) confermata all'imaging.
 - Le lesioni parziali verranno suddivise in base allo spessore e profondità della lesione:
 - Grado 1: lesione parziale <3mm
 - Grado 2: lesione parziale tra i 3-6mm
 - Grado 3: lesione parziale >6mm
 - Le lesioni complete verranno suddivise in base alla grandezza della lesione in piccole (<1cm), medie (1-3cm), grandi (3-5cm) o massive (>5cm).
 - Non verrà applicato un limite di età dei partecipanti
- **Outcome**
 - Verranno considerati gli outcome derivanti dal trattamento conservativo
- **Fattori prognostici**
 - Verranno presi in considerazione gli studi che includono uno o più dei seguenti fattori prognostici, con uno dei possibili metodi di valutazione:

Fattore prognostico	Metodo di valutazione
Età, sesso, livello di attività fisica, sport, durata dei sintomi, abitudine al fumo/alcool, utilizzo di farmaci, diabete, tipo di lavoro effettuato	Riferito in anamnesi
Forza	Utilizzo di un dinamometro

	Valutazione da parte di uno specialista
ROM	Utilizzo di un goniometro Valutazione da parte di uno specialista
Kinesiofobia	Tampa Scale of Kinesiophobia (TSK); Fear Avoidance Beliefs Questionnaire (FABQ)
Qualità del sonno	Pittsburg Sleep Quality Index (PSQI) o riferito in anamnesi
Catastrofismo	Pain Catastrophizing Scale (PCS)
Self Efficacy	Pain Self Efficacy Questionnaire (PSEQ)
Ansia, depressione	Diagnosi da parte di uno specialista Patient Health Questionnaire (PHQ-9) Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)
Sensibilizzazione centrale	Central Sensitization Inventory (CSI)
Dolore alla baseline	University of California – Los Angeles Shoulder Scale (UCLA) Shoulder Pain and Disability Index (SPADI) Constant-Murley score (CMS) Visual Analog Scale (VAS) Numeric Rating Scale (NRS) McGill Pain Questionnaire (MPQ)
Disabilità alla baseline	Simple Shoulder Test (SST) Patient Specific Functional Scale (PSFS) Shoulder Pain and Disability Index (SPADI) Constant-Murley score (CMS) Western Ontario Rotator Cuff Index (WORC) Oxford Shoulder Score (OSS) University of California – Los Angeles Shoulder Scale (UCLA)
Dimensioni della lesione, Numero di tendini coinvolti	Imaging, Risonanza magnetica o ecografia
BMI	> 25
Percezione di malattia	Illness Perception Questionnaire (IPQ)
Percezione di ingiustizia	Injustice Experience Questionnaire (IEQ)
Quantità di grasso infiltrato	Imaging Classificazione di Goutallier

- **Tipo di studio:**
 - Studi di coorte prospettici senza coorte parallela
 - Verranno considerati solo studi in lingua inglese

Criteri di esclusione:

Non verranno presi in considerazione gli studi che affrontano:

- Altri tipi di lesione, sintomi dolorosi alla spalla senza conferma diagnostica
- Fattori prognostici indagati rispetto a un trattamento chirurgico
- Studi che non riportano il metodo di valutazione utilizzato per il fattore prognostico considerato
- Studi non in lingua inglese
- Disegni di studio diversi da quelli elencati nei criteri di inclusione

Fonti di informazione: La ricerca degli studi verrà effettuata sulle banche dati PubMed e PEDro. Degli studi o revisioni sistematiche più rilevanti a rispondere agli obiettivi della ricerca verranno esaminate la bibliografia e i singoli studi inclusi nella revisione sistematica. La ricerca bibliografica è stata effettuata il 28/09/2020 dal singolo autore.

Strategia di ricerca: Le banche dati indagate per effettuare la ricerca sono PubMed e PEDro. Basandosi sul modello PEO esposto negli obiettivi, sono state create due strategie di ricerca adattate alle singole banche dati.

Strategia di ricerca Pubmed

Termini MeSH	
P	“rotator cuff”; “rotator cuff injuries”;
E	“aged”; “adult”; “middle aged”; “male”; “female”; “athletes”; “exercise”; “smoking”; "Alcohol Drinking"; "Symptom Assessment"; "Behavioral Symptoms"; "Analgesics"; "workplace"; "workload"; "Job Satisfaction"; "Diabetes Mellitus"; "Fear"; "sleep"; "Self Efficacy"; "Depressive Disorder"; "depression"; "Anxiety"; "Central Nervous System Sensitization"; "obesity"; "diet"
O	“shoulder pain”; “disability evaluation”; “Treatment Outcome”; “muscle strength”; “Range of Motion, Articular”; “return to work”; “return to sport”

Entry Terms	
P	“rotator cuff”; “rotator cuffs”; “Rotator Cuff Injury”; “Rotator Cuff Tears”; “Rotator Cuff Tear”; “Massive Rotator Cuff Tear”; “Partial Thickness Rotator Cuff Tear”; “Full Thickness Rotator cuff tear”
E	“athlete”; "Exercises"; "Physical Activity"; "Physical Exercise"; "Physical Exercises"; "Aerobic Exercise"; "Aerobic Exercises"; "Exercise Training"; "Physical Exertions"; "Smoking Behaviors"; "Smoking Behavior"; "Smoking Habit"; "Alcohol Consumption"; "Symptom Assessments"; "Symptom Duration"; "Symptom Evaluation"; "Analgesic Drugs"; "NSAID"; "NSAIDs"; "Work Satisfaction"; "Work Satisfactions"; "Workloads"; "Work Load"; "Work Loads"; "Employee Workload"; "Employee Workloads"; "Workplaces"; "Work Location"; "Job Site"; "Job Sites"; "Worksites"; "Sleeping Habits"; "Sleep Habits"; "Sleep Quality"; “Quality of sleep”; "Depressive Symptoms"; "Central Sensitization"; "Central Sensitizations"; "Tampa Scale of Kinesiophobia"; "TSK"; "Fear Avoidance Beliefs Questionnaire"; "FABQ"; "Pittsburg Sleep Quality Index"; "PSQI"; "Pain Catastrophizing Scale"; "PCS"; "Pain Self Efficacy Questionnaire"; "PSEQ"; "Patient Health Questionnaire"; "PHQ-9"; "Hospital Anxiety and Depression Scale"; "HADS"; "Central Sensitization Inventory"; "CSI"; "Illness Perception Questionnaire"; "IPQ"; "Injustice Experience Questionnaire"; "IEQ"; "Fear Avoidance Beliefs"; "prognostic"; predict; predictor; "muscle atrophy"; "fatty infiltration"; "psychosocial factors"; "manual labor"
O	“spadi”; “Shoulder Pain and Disability Index”; “PSFS”; “Patient Specific Functional Scale”; “Shoulder Disability Questionnaire”; “Oxford Shoulder Score”; “VAS”; “Visual Analog Scale”; “NRS”; “Numeric Rating Scale”; “Disability Evaluation”; “Western Ontario Rotator Cuff Index”; “WORC”; "University of California-Los Angeles"; "UCLA"; "McGill Pain Questionnaire"; "MPQ"; "Simple Shoulder Test"; "SST"; “range of motion”; “rom”; “Treatment Outcome”; "SF-36"; "short form health questionnaire"; "Short form 36"; "Patient reported health related quality of life"; "HRQoL"; "Constant-Murley score"; "CMS"; “return to play”

P: (((((((("rotator cuff"[MeSH Terms]) OR ("rotator cuff injuries"[MeSH Terms])) OR ("rotator cuff")) OR ("rotator cuffs")) OR ("Rotator Cuff Injury")) OR ("Rotator Cuff Tears")) OR ("Rotator Cuff Tear")) OR ("Massive Rotator Cuff Tear")) OR ("Partial Thickness Rotator Cuff Tear")) OR ("Full Thickness Rotator cuff tear"))

Index")) OR ("WORC")) OR ("University of California-Los Angeles")) OR ("UCLA")) OR ("McGill Pain Questionnaire")) OR ("MPQ")) OR ("Simple Shoulder Test")) OR ("SST")) OR ("range of motion")) OR ("rom")) OR ("Treatment Outcome")) OR ("SF-36")) OR ("short form health questionnaire")) OR ("Short form 36")) OR ("Patient reported health related quality of life")) OR ("HRQoL")) OR ("Muscle Strength"[MeSH Terms])) OR ("Range of Motion, Articular"[MeSH Terms])) OR ("Constant-Murley score")) OR ("CMS")) OR ("Return to Work"[MeSH Terms])) OR ("Return to Sport"[MeSH Terms])) OR ("return to play")

Stringa finale: (P) AND (E) AND (O)

Strategia di ricerca PEDro:

Per la ricerca sul database PEDro sono state eseguite multiple ricerche singole, elencate di seguito:

13. Rotator cuff tear
14. Rotator cuff tears
15. Rotator cuff lesions
16. Rotator cuff injur*
17. Massive rotator cuff tears
18. Partial thickness rotator cuff tears
19. Full thickness rotator cuff tears
20. "rotator cuff" and work
21. "rotator cuff" and return to work
22. rotator cuff psychosocial factors
23. "Rotator cuff" and "non operative"
24. "Rotator cuff tear" and "quality of life"

Selezione degli studi: Gli studi individuati sulle banche dati verranno salvati in un file word e analizzati singolarmente da un unico revisore. Per individuare gli studi potenzialmente eleggibili, verranno utilizzati i seguenti step:

- Rimozione dei record duplicati
- Rimozione dei record per titolo
- Rimozione dei record per lettura di abstract e metodi
- Selezione dei record rimanenti per lettura del full text
- Reporting della strategia di ricerca utilizzando il diagramma di flusso PRISMA per riassumere il processo di selezione

Dagli studi rimossi in seguito alla lettura del full text verrà riportata una tabella che esprime una sintesi dei motivi di esclusione

Processo di raccolta dati: I dati verranno raccolti e analizzati dal revisore in modo indipendente secondo gli step elencati nel processo di selezione degli studi

Caratteristiche dei dati: Le caratteristiche dei dati raccolti da ciascuno dei singoli studi sono relativi a:

- Autore e anno di pubblicazione
- Popolazione (età media, sesso, tipo di lesione)
- Fattori prognostici considerati
- Follow up
- Analisi statistica
- Outcome considerati in seguito alla somministrazione del trattamento conservativo (ad es. forza, ROM articolare, disabilità) e quali fattori prognostici considerati hanno influito.

Rischio di bias nei singoli studi: La valutazione della validità interna degli studi verrà effettuata attraverso l'analisi dei rischi di bias utilizzando QUIPS tool per gli studi di prognosi.

Misure di sintesi: Verrà impostata una strategia di analisi qualitativa suddivisa in sottoparagrafi in cui verrà analizzato ogni singolo studio incluso nella revisione basandosi sulle caratteristiche dei dati sopracitati. Le caratteristiche rilevanti degli studi inclusi verranno messe in relazione tra loro, evidenziando gli elementi di accordo e disaccordo.

ALLEGATO B: Risk of Bias – QUIPS tool

Autore e anno di pubblicazione	Braun 2018	
QUIPS tool components		
Biases	Issues to consider for judging overall rating of "Risk of bias"	Explanation
Instructions to assess the risk of each potential bias:	These issues will guide your thinking and judgment about the overall risk of bias within each of the 6 domains. Some 'issues' may not be relevant to the specific study or the review research question. These issues are taken together to inform the overall judgment of potential bias for each of the 6 domains.	
1. Study Participation	Goal: To judge the risk of selection bias (likelihood that relationship between PF and outcome is different for participants and eligible non-participants).	
<i>Source of target population</i>	The source population or population of interest is adequately described for key characteristics (LIST).	
<i>Method used to identify population</i>	The sampling frame and recruitment are adequately described, including methods to identify the sample sufficient to limit potential bias (number and type used, e.g., referral patterns in health care)	
<i>Recruitment period</i>	Period of recruitment is adequately described	
<i>Place of recruitment</i>	Place of recruitment (setting and geographic location) are adequately described	
<i>Inclusion and exclusion criteria</i>	Inclusion and exclusion criteria are adequately described (e.g., including explicit diagnostic criteria description).	
<i>Adequate study participation</i>	There is adequate participation in the study by eligible individuals	
<i>Baseline characteristics</i>	The baseline study sample (i.e., individuals entering the study) is adequately described for key characteristics (LIST).	
Summary Study participation	The study sample represents the population of interest on key characteristics, sufficient to limit potential bias of the observed relationship between PF and outcome.	Basso rischio di bias
2. Study Attrition	Goal: To judge the risk of attrition bias (likelihood that relationship between PF and outcome are different for completing and non-completing participants).	
<i>Proportion of baseline sample available for analysis</i>	Response rate (i.e., proportion of study sample completing the study and providing outcome data) is adequate.	
<i>Attempts to collect information on participants who dropped out</i>	Attempts to collect information on participants who dropped out of the study are described.	
<i>Reasons and potential impact of subjects lost to follow-up</i>	Reasons for loss to follow-up are provided.	
<i>Outcome and prognostic factor information on those lost to follow-up</i>	Participants lost to follow-up are adequately described for key characteristics (LIST). There are no important differences between key characteristics (LIST) and outcomes in participants who completed the study and those who did not.	
Study Attrition Summary	Loss to follow-up (from baseline sample to study population analyzed) is not associated with key characteristics (i.e., the study data adequately represent the sample) sufficient to limit potential bias to the observed relationship between PF and outcome.	Moderato rischio di bias

3. Prognostic Factor Measurement	Goal: To judge the risk of measurement bias related to how PF was measured (differential measurement of PF related to the level of outcome).	
<i>Definition of the PF</i>	A clear definition or description of 'PF' is provided (e.g., including dose, level, duration of exposure, and clear specification of the method of measurement).	
<i>Valid and Reliable Measurement of PF</i>	Method of PF measurement is adequately valid and reliable to limit misclassification bias (e.g., may include relevant outside sources of information on measurement properties, also characteristics, such as blind measurement and limited reliance on recall).	
	Continuous variables are reported or appropriate cut-points (i.e., not data-dependent) are used.	
<i>Method and Setting of PF Measurement</i>	The method and setting of measurement of PF is the same for all study participants.	
<i>Proportion of data on PF available for analysis</i>	Adequate proportion of the study sample has complete data for PF variable.	
<i>Method used for missing data</i>	Appropriate methods of imputation are used for missing 'PF' data.	
PF Measurement Summary	PF is adequately measured in study participants to sufficiently limit potential bias.	Basso rischio di bias
4. Outcome Measurement	Goal: To judge the risk of bias related to the measurement of outcome (differential measurement of outcome related to the baseline level of PF).	
<i>Definition of the Outcome</i>	A clear definition of outcome is provided, including duration of follow-up and level and extent of the outcome construct.	
<i>Valid and Reliable Measurement of Outcome</i>	The method of outcome measurement used is adequately valid and reliable to limit misclassification bias (e.g., may include relevant outside sources of information on measurement properties, also characteristics, such as blind measurement and confirmation of outcome with valid and reliable test).	
<i>Method and Setting of Outcome Measurement</i>	The method and setting of outcome measurement is the same for all study participants.	
Outcome Measurement Summary	Outcome of interest is adequately measured in study participants to sufficiently limit potential bias.	Basso rischio di bias
5. Study Confounding	Goal: To judge the risk of bias due to confounding (i.e. the effect of PF is distorted by another factor that is related to PF and outcome).	
<i>Important Confounders Measured</i>	All important confounders, including treatments (key variables in conceptual model: LIST), are measured.	
<i>Definition of the confounding factor</i>	Clear definitions of the important confounders measured are provided (e.g., including dose, level, and duration of exposures).	
<i>Valid and Reliable Measurement of Confounders</i>	Measurement of all important confounders is adequately valid and reliable (e.g., may include relevant outside sources of information on measurement properties, also characteristics, such as blind measurement and limited reliance on recall).	

<i>Method and Setting of Confounding Measurement</i>	The method and setting of confounding measurement are the same for all study participants.	
<i>Method used for missing data</i>	Appropriate methods are used if imputation is used for missing confounder data.	
<i>Appropriate Accounting for Confounding</i>	Important potential confounders are accounted for in the study design (e.g., matching for key variables, stratification, or initial assembly of comparable groups).	
	Important potential confounders are accounted for in the analysis (i.e., appropriate adjustment).	
Study Confounding Summary	Important potential confounders are appropriately accounted for, limiting potential bias with respect to the relationship between PF and outcome.	Alto rischio di bias
6. Statistical Analysis and Reporting	Goal: To judge the risk of bias related to the statistical analysis and presentation of results.	
<i>Presentation of analytical strategy</i>	There is sufficient presentation of data to assess the adequacy of the analysis.	
<i>Model development strategy</i>	The strategy for model building (i.e., inclusion of variables in the statistical model) is appropriate and is based on a conceptual framework or model.	
	The selected statistical model is adequate for the design of the study.	
<i>Reporting of results</i>	There is no selective reporting of results.	
Statistical Analysis and Presentation Summary	The statistical analysis is appropriate for the design of the study, limiting potential for presentation of invalid or spurious results.	Basso rischio di bias
Modified from: Hayden JA, Côté P, Bombardier C. Evaluation of the Quality of Prognosis Studies in Systematic Reviews. <i>Annals of Internal Medicine</i> . 2006; 144:427-437.		

Ratings: +++

High bias: The relationship between the PF and outcome is very likely to be different for participants and eligible nonparticipants

Moderate bias: The relationship between the PF and outcome may be different for participants and eligible nonparticipants

Low bias: The relationship between the PF and outcome is unlikely to be different for participants and eligible nonparticipants

Scottish Intercollegiate Guidelines Network: rating a quality of Cohort Studies;

Rate the overall methodological quality of the study, using the following as a guide: **High quality** (+++): Majority of criteria met, little or no risk of bias. Results unlikely to be changed by further research. **Acceptable** (++) : Most criteria met. Some flaws in the study with an associated risk of bias, Conclusions may change in the light of further studies. **Low quality** (+): Either most criteria not met, or significant flaws relating to key aspects of study design.

Autore e anno di pubblicazione	Dunn 2016	
QUIPS tool components		
Biases	Issues to consider for judging overall rating of "Risk of bias"	Explanation
Instructions to assess the risk of each potential bias:	These issues will guide your thinking and judgment about the overall risk of bias within each of the 6 domains. Some 'issues' may not be relevant to the specific study or the review research question. These issues are taken together to inform the overall judgment of potential bias for each of the 6 domains.	
1. Study Participation	Goal: To judge the risk of selection bias (likelihood that relationship between PF and outcome is different for participants and eligible non-participants).	
<i>Source of target population</i>	The source population or population of interest is adequately described for key characteristics (LIST).	
<i>Method used to identify population</i>	The sampling frame and recruitment are adequately described, including methods to identify the sample sufficient to limit potential bias (number and type used, e.g., referral patterns in health care)	
<i>Recruitment period</i>	Period of recruitment is adequately described	
<i>Place of recruitment</i>	Place of recruitment (setting and geographic location) are adequately described	
<i>Inclusion and exclusion criteria</i>	Inclusion and exclusion criteria are adequately described (e.g., including explicit diagnostic criteria description).	
<i>Adequate study participation</i>	There is adequate participation in the study by eligible individuals	
<i>Baseline characteristics</i>	The baseline study sample (i.e., individuals entering the study) is adequately described for key characteristics (LIST).	
Summary Study participation	The study sample represents the population of interest on key characteristics, sufficient to limit potential bias of the observed relationship between PF and outcome.	Basso rischio di bias
2. Study Attrition	Goal: To judge the risk of attrition bias (likelihood that relationship between PF and outcome are different for completing and non-completing participants).	
<i>Proportion of baseline sample available for analysis</i>	Response rate (i.e., proportion of study sample completing the study and providing outcome data) is adequate.	
<i>Attempts to collect information on participants who dropped out</i>	Attempts to collect information on participants who dropped out of the study are described.	
<i>Reasons and potential impact of subjects lost to follow-up</i>	Reasons for loss to follow-up are provided.	
<i>Outcome and prognostic factor information on those lost to follow-up</i>	Participants lost to follow-up are adequately described for key characteristics (LIST).	
	There are no important differences between key characteristics (LIST) and outcomes in participants who completed the study and those who did not.	
Study Attrition Summary	Loss to follow-up (from baseline sample to study population analyzed) is not associated with key characteristics (i.e., the study data adequately represent the sample) sufficient to limit potential bias to the observed relationship between PF and outcome.	Basso rischio di bias

3. Prognostic Factor Measurement	Goal: To judge the risk of measurement bias related to how PF was measured (differential measurement of PF related to the level of outcome).	
<i>Definition of the PF</i>	A clear definition or description of 'PF' is provided (e.g., including dose, level, duration of exposure, and clear specification of the method of measurement).	
<i>Valid and Reliable Measurement of PF</i>	Method of PF measurement is adequately valid and reliable to limit misclassification bias (e.g., may include relevant outside sources of information on measurement properties, also characteristics, such as blind measurement and limited reliance on recall).	
	Continuous variables are reported or appropriate cut-points (i.e., not data-dependent) are used.	
<i>Method and Setting of PF Measurement</i>	The method and setting of measurement of PF is the same for all study participants.	
<i>Proportion of data on PF available for analysis</i>	Adequate proportion of the study sample has complete data for PF variable.	
<i>Method used for missing data</i>	Appropriate methods of imputation are used for missing 'PF' data.	
PF Measurement Summary	PF is adequately measured in study participants to sufficiently limit potential bias.	Basso rischio di bias
4. Outcome Measurement	Goal: To judge the risk of bias related to the measurement of outcome (differential measurement of outcome related to the baseline level of PF).	
<i>Definition of the Outcome</i>	A clear definition of outcome is provided, including duration of follow-up and level and extent of the outcome construct.	
<i>Valid and Reliable Measurement of Outcome</i>	The method of outcome measurement used is adequately valid and reliable to limit misclassification bias (e.g., may include relevant outside sources of information on measurement properties, also characteristics, such as blind measurement and confirmation of outcome with valid and reliable test).	
<i>Method and Setting of Outcome Measurement</i>	The method and setting of outcome measurement is the same for all study participants.	
Outcome Measurement Summary	Outcome of interest is adequately measured in study participants to sufficiently limit potential bias.	Basso rischio di bias
5. Study Confounding	Goal: To judge the risk of bias due to confounding (i.e. the effect of PF is distorted by another factor that is related to PF and outcome).	
<i>Important Confounders Measured</i>	All important confounders, including treatments (key variables in conceptual model: LIST), are measured.	
<i>Definition of the confounding factor</i>	Clear definitions of the important confounders measured are provided (e.g., including dose, level, and duration of exposures).	
<i>Valid and Reliable Measurement of Confounders</i>	Measurement of all important confounders is adequately valid and reliable (e.g., may include relevant outside sources of information on measurement properties, also characteristics, such as blind measurement and limited reliance on recall).	

<i>Method and Setting of Confounding Measurement</i>	The method and setting of confounding measurement are the same for all study participants.	
<i>Method used for missing data</i>	Appropriate methods are used if imputation is used for missing confounder data.	
<i>Appropriate Accounting for Confounding</i>	Important potential confounders are accounted for in the study design (e.g., matching for key variables, stratification, or initial assembly of comparable groups).	
	Important potential confounders are accounted for in the analysis (i.e., appropriate adjustment).	
Study Confounding Summary	Important potential confounders are appropriately accounted for, limiting potential bias with respect to the relationship between PF and outcome.	Alto rischio di bias
6. Statistical Analysis and Reporting	Goal: To judge the risk of bias related to the statistical analysis and presentation of results.	
<i>Presentation of analytical strategy</i>	There is sufficient presentation of data to assess the adequacy of the analysis.	
<i>Model development strategy</i>	The strategy for model building (i.e., inclusion of variables in the statistical model) is appropriate and is based on a conceptual framework or model.	
	The selected statistical model is adequate for the design of the study.	
<i>Reporting of results</i>	There is no selective reporting of results.	
Statistical Analysis and Presentation Summary	The statistical analysis is appropriate for the design of the study, limiting potential for presentation of invalid or spurious results.	Basso rischio di bias
Modified from: Hayden JA, Côté P, Bombardier C. Evaluation of the Quality of Prognosis Studies in Systematic Reviews. <i>Annals of Internal Medicine</i> . 2006; 144:427-437.		

Ratings: +++

High bias: The relationship between the PF and outcome is very likely to be different for participants and eligible nonparticipants

Moderate bias: The relationship between the PF and outcome may be different for participants and eligible nonparticipants

Low bias: The relationship between the PF and outcome is unlikely to be different for participants and eligible nonparticipants

Scottish Intercollegiate Guidelines Network: rating a quality of Cohort Studies;

Rate the overall methodological quality of the study, using the following as a guide: **High quality** (+++): Majority of criteria met, little or no risk of bias. Results unlikely to be changed by further research. **Acceptable** (++) : Most criteria met. Some flaws in the study with an associated risk of bias, Conclusions may change in the light of further studies. **Low quality** (+): Either most criteria not met, or significant flaws relating to key aspects of study design.

Autore e anno di pubblicazione	Boorman 2014	
QUIPS tool components		
Biases	Issues to consider for judging overall rating of "Risk of bias"	Explanation
Instructions to assess the risk of each potential bias:	These issues will guide your thinking and judgment about the overall risk of bias within each of the 6 domains. Some 'issues' may not be relevant to the specific study or the review research question. These issues are taken together to inform the overall judgment of potential bias for each of the 6 domains.	
1. Study Participation	Goal: To judge the risk of selection bias (likelihood that relationship between PF and outcome is different for participants and eligible non-participants).	
<i>Source of target population</i>	The source population or population of interest is adequately described for key characteristics (LIST).	
<i>Method used to identify population</i>	The sampling frame and recruitment are adequately described, including methods to identify the sample sufficient to limit potential bias (number and type used, e.g., referral patterns in health care)	
<i>Recruitment period</i>	Period of recruitment is adequately described	
<i>Place of recruitment</i>	Place of recruitment (setting and geographic location) are adequately described	
<i>Inclusion and exclusion criteria</i>	Inclusion and exclusion criteria are adequately described (e.g., including explicit diagnostic criteria description).	
<i>Adequate study participation</i>	There is adequate participation in the study by eligible individuals	
<i>Baseline characteristics</i>	The baseline study sample (i.e., individuals entering the study) is adequately described for key characteristics (LIST).	
Summary Study participation	The study sample represents the population of interest on key characteristics, sufficient to limit potential bias of the observed relationship between PF and outcome.	Basso rischio di bias
2. Study Attrition	Goal: To judge the risk of attrition bias (likelihood that relationship between PF and outcome are different for completing and non-completing participants).	
<i>Proportion of baseline sample available for analysis</i>	Response rate (i.e., proportion of study sample completing the study and providing outcome data) is adequate.	
<i>Attempts to collect information on participants who dropped out</i>	Attempts to collect information on participants who dropped out of the study are described.	
<i>Reasons and potential impact of subjects lost to follow-up</i>	Reasons for loss to follow-up are provided.	
<i>Outcome and prognostic factor information on those lost to follow-up</i>	Participants lost to follow-up are adequately described for key characteristics (LIST).	
	There are no important differences between key characteristics (LIST) and outcomes in participants who completed the study and those who did not.	
Study Attrition Summary	Loss to follow-up (from baseline sample to study population analyzed) is not associated with key characteristics (i.e., the study data adequately represent the sample) sufficient to limit potential bias to the observed relationship between PF and outcome.	Moderato rischio di bias

3. Prognostic Factor Measurement	Goal: To judge the risk of measurement bias related to how PF was measured (differential measurement of PF related to the level of outcome).	
<i>Definition of the PF</i>	A clear definition or description of 'PF' is provided (e.g., including dose, level, duration of exposure, and clear specification of the method of measurement).	
<i>Valid and Reliable Measurement of PF</i>	Method of PF measurement is adequately valid and reliable to limit misclassification bias (e.g., may include relevant outside sources of information on measurement properties, also characteristics, such as blind measurement and limited reliance on recall).	
	Continuous variables are reported or appropriate cut-points (i.e., not data-dependent) are used.	
<i>Method and Setting of PF Measurement</i>	The method and setting of measurement of PF is the same for all study participants.	
<i>Proportion of data on PF available for analysis</i>	Adequate proportion of the study sample has complete data for PF variable.	
<i>Method used for missing data</i>	Appropriate methods of imputation are used for missing 'PF' data.	
PF Measurement Summary	PF is adequately measured in study participants to sufficiently limit potential bias.	Basso rischio di bias
4. Outcome Measurement	Goal: To judge the risk of bias related to the measurement of outcome (differential measurement of outcome related to the baseline level of PF).	
<i>Definition of the Outcome</i>	A clear definition of outcome is provided, including duration of follow-up and level and extent of the outcome construct.	
<i>Valid and Reliable Measurement of Outcome</i>	The method of outcome measurement used is adequately valid and reliable to limit misclassification bias (e.g., may include relevant outside sources of information on measurement properties, also characteristics, such as blind measurement and confirmation of outcome with valid and reliable test).	
<i>Method and Setting of Outcome Measurement</i>	The method and setting of outcome measurement is the same for all study participants.	
Outcome Measurement Summary	Outcome of interest is adequately measured in study participants to sufficiently limit potential bias.	Basso rischio di bias
5. Study Confounding	Goal: To judge the risk of bias due to confounding (i.e. the effect of PF is distorted by another factor that is related to PF and outcome).	
<i>Important Confounders Measured</i>	All important confounders, including treatments (key variables in conceptual model: LIST), are measured.	
<i>Definition of the confounding factor</i>	Clear definitions of the important confounders measured are provided (e.g., including dose, level, and duration of exposures).	
<i>Valid and Reliable Measurement of Confounders</i>	Measurement of all important confounders is adequately valid and reliable (e.g., may include relevant outside sources of information on measurement properties, also characteristics, such as blind measurement and limited reliance on recall).	

<i>Method and Setting of Confounding Measurement</i>	The method and setting of confounding measurement are the same for all study participants.	
<i>Method used for missing data</i>	Appropriate methods are used if imputation is used for missing confounder data.	
<i>Appropriate Accounting for Confounding</i>	Important potential confounders are accounted for in the study design (e.g., matching for key variables, stratification, or initial assembly of comparable groups).	
	Important potential confounders are accounted for in the analysis (i.e., appropriate adjustment).	
Study Confounding Summary	Important potential confounders are appropriately accounted for, limiting potential bias with respect to the relationship between PF and outcome.	Alto rischio di bias
6. Statistical Analysis and Reporting	Goal: To judge the risk of bias related to the statistical analysis and presentation of results.	
<i>Presentation of analytical strategy</i>	There is sufficient presentation of data to assess the adequacy of the analysis.	
<i>Model development strategy</i>	The strategy for model building (i.e., inclusion of variables in the statistical model) is appropriate and is based on a conceptual framework or model.	
	The selected statistical model is adequate for the design of the study.	
<i>Reporting of results</i>	There is no selective reporting of results.	
Statistical Analysis and Presentation Summary	The statistical analysis is appropriate for the design of the study, limiting potential for presentation of invalid or spurious results.	Basso rischio di bias
Modified from: Hayden JA, Côté P, Bombardier C. Evaluation of the Quality of Prognosis Studies in Systematic Reviews. <i>Annals of Internal Medicine</i> . 2006; 144:427-437.		

Ratings: +++

High bias: The relationship between the PF and outcome is very likely to be different for participants and eligible nonparticipants

Moderate bias: The relationship between the PF and outcome may be different for participants and eligible nonparticipants

Low bias: The relationship between the PF and outcome is unlikely to be different for participants and eligible nonparticipants

Scottish Intercollegiate Guidelines Network: rating a quality of Cohort Studies;

Rate the overall methodological quality of the study, using the following as a guide: **High quality** (+++): Majority of criteria met, little or no risk of bias. Results unlikely to be changed by further research. **Acceptable** (++) : Most criteria met. Some flaws in the study with an associated risk of bias, Conclusions may change in the light of further studies. **Low quality** (+): Either most criteria not met, or significant flaws relating to key aspects of study design.

Autore e anno di pubblicazione	Jain 2018	
QUIPS tool components		
Biases	Issues to consider for judging overall rating of "Risk of bias"	Explanation
Instructions to assess the risk of each potential bias:	These issues will guide your thinking and judgment about the overall risk of bias within each of the 6 domains. Some 'issues' may not be relevant to the specific study or the review research question. These issues are taken together to inform the overall judgment of potential bias for each of the 6 domains.	
1. Study Participation	Goal: To judge the risk of selection bias (likelihood that relationship between PF and outcome is different for participants and eligible non-participants).	
<i>Source of target population</i>	The source population or population of interest is adequately described for key characteristics (LIST).	
<i>Method used to identify population</i>	The sampling frame and recruitment are adequately described, including methods to identify the sample sufficient to limit potential bias (number and type used, e.g., referral patterns in health care)	
<i>Recruitment period</i>	Period of recruitment is adequately described	
<i>Place of recruitment</i>	Place of recruitment (setting and geographic location) are adequately described	
<i>Inclusion and exclusion criteria</i>	Inclusion and exclusion criteria are adequately described (e.g., including explicit diagnostic criteria description).	
<i>Adequate study participation</i>	There is adequate participation in the study by eligible individuals	
<i>Baseline characteristics</i>	The baseline study sample (i.e., individuals entering the study) is adequately described for key characteristics (LIST).	
Summary Study participation	The study sample represents the population of interest on key characteristics, sufficient to limit potential bias of the observed relationship between PF and outcome.	Moderato rischio di bias
2. Study Attrition	Goal: To judge the risk of attrition bias (likelihood that relationship between PF and outcome are different for completing and non-completing participants).	
<i>Proportion of baseline sample available for analysis</i>	Response rate (i.e., proportion of study sample completing the study and providing outcome data) is adequate.	
<i>Attempts to collect information on participants who dropped out</i>	Attempts to collect information on participants who dropped out of the study are described.	
<i>Reasons and potential impact of subjects lost to follow-up</i>	Reasons for loss to follow-up are provided.	
<i>Outcome and prognostic factor information on those lost to follow-up</i>	Participants lost to follow-up are adequately described for key characteristics (LIST).	
	There are no important differences between key characteristics (LIST) and outcomes in participants who completed the study and those who did not.	
Study Attrition Summary	Loss to follow-up (from baseline sample to study population analyzed) is not associated with key characteristics (i.e., the study data adequately represent the sample) sufficient to limit potential bias to the observed relationship between PF and outcome.	Alto rischio di bias

3. Prognostic Factor Measurement	Goal: To judge the risk of measurement bias related to how PF was measured (differential measurement of PF related to the level of outcome).	
<i>Definition of the PF</i>	A clear definition or description of 'PF' is provided (e.g., including dose, level, duration of exposure, and clear specification of the method of measurement).	
<i>Valid and Reliable Measurement of PF</i>	Method of PF measurement is adequately valid and reliable to limit misclassification bias (e.g., may include relevant outside sources of information on measurement properties, also characteristics, such as blind measurement and limited reliance on recall).	
	Continuous variables are reported or appropriate cut-points (i.e., not data-dependent) are used.	
<i>Method and Setting of PF Measurement</i>	The method and setting of measurement of PF is the same for all study participants.	
<i>Proportion of data on PF available for analysis</i>	Adequate proportion of the study sample has complete data for PF variable.	
<i>Method used for missing data</i>	Appropriate methods of imputation are used for missing 'PF' data.	
PF Measurement Summary	PF is adequately measured in study participants to sufficiently limit potential bias.	Basso rischio di bias
4. Outcome Measurement	Goal: To judge the risk of bias related to the measurement of outcome (differential measurement of outcome related to the baseline level of PF).	
<i>Definition of the Outcome</i>	A clear definition of outcome is provided, including duration of follow-up and level and extent of the outcome construct.	
<i>Valid and Reliable Measurement of Outcome</i>	The method of outcome measurement used is adequately valid and reliable to limit misclassification bias (e.g., may include relevant outside sources of information on measurement properties, also characteristics, such as blind measurement and confirmation of outcome with valid and reliable test).	
<i>Method and Setting of Outcome Measurement</i>	The method and setting of outcome measurement is the same for all study participants.	
Outcome Measurement Summary	Outcome of interest is adequately measured in study participants to sufficiently limit potential bias.	Basso rischio di bias
5. Study Confounding	Goal: To judge the risk of bias due to confounding (i.e. the effect of PF is distorted by another factor that is related to PF and outcome).	
<i>Important Confounders Measured</i>	All important confounders, including treatments (key variables in conceptual model: LIST), are measured.	
<i>Definition of the confounding factor</i>	Clear definitions of the important confounders measured are provided (e.g., including dose, level, and duration of exposures).	
<i>Valid and Reliable Measurement of Confounders</i>	Measurement of all important confounders is adequately valid and reliable (e.g., may include relevant outside sources of information on measurement properties, also characteristics, such as blind measurement and limited reliance on recall).	

<i>Method and Setting of Confounding Measurement</i>	The method and setting of confounding measurement are the same for all study participants.	
<i>Method used for missing data</i>	Appropriate methods are used if imputation is used for missing confounder data.	
<i>Appropriate Accounting for Confounding</i>	Important potential confounders are accounted for in the study design (e.g., matching for key variables, stratification, or initial assembly of comparable groups).	
	Important potential confounders are accounted for in the analysis (i.e., appropriate adjustment).	
Study Confounding Summary	Important potential confounders are appropriately accounted for, limiting potential bias with respect to the relationship between PF and outcome.	Alto rischio di bias
6. Statistical Analysis and Reporting	Goal: To judge the risk of bias related to the statistical analysis and presentation of results.	
<i>Presentation of analytical strategy</i>	There is sufficient presentation of data to assess the adequacy of the analysis.	
<i>Model development strategy</i>	The strategy for model building (i.e., inclusion of variables in the statistical model) is appropriate and is based on a conceptual framework or model.	
	The selected statistical model is adequate for the design of the study.	
<i>Reporting of results</i>	There is no selective reporting of results.	
Statistical Analysis and Presentation Summary	The statistical analysis is appropriate for the design of the study, limiting potential for presentation of invalid or spurious results.	Basso rischio di bias
Modified from: Hayden JA, Côté P, Bombardier C. Evaluation of the Quality of Prognosis Studies in Systematic Reviews. <i>Annals of Internal Medicine</i> . 2006; 144:427-437.		

Ratings: ++

High bias: The relationship between the PF and outcome is very likely to be different for participants and eligible nonparticipants

Moderate bias: The relationship between the PF and outcome may be different for participants and eligible nonparticipants

Low bias: The relationship between the PF and outcome is unlikely to be different for participants and eligible nonparticipants

Scottish Intercollegiate Guidelines Network: rating a quality of Cohort Studies;

Rate the overall methodological quality of the study, using the following as a guide: **High quality** (+++): Majority of criteria met, little or no risk of bias. Results unlikely to be changed by further research. **Acceptable** (++) : Most criteria met. Some flaws in the study with an associated risk of bias, Conclusions may change in the light of further studies. **Low quality** (+): Either most criteria not met, or significant flaws relating to key aspects of study design.

Autore e anno di pubblicazione	Lo 2018	
QUIPS tool components		
Biases	Issues to consider for judging overall rating of "Risk of bias"	Explanation
Instructions to assess the risk of each potential bias:	These issues will guide your thinking and judgment about the overall risk of bias within each of the 6 domains. Some 'issues' may not be relevant to the specific study or the review research question. These issues are taken together to inform the overall judgment of potential bias for each of the 6 domains.	
1. Study Participation	Goal: To judge the risk of selection bias (likelihood that relationship between PF and outcome is different for participants and eligible non-participants).	
<i>Source of target population</i>	The source population or population of interest is adequately described for key characteristics (LIST).	
<i>Method used to identify population</i>	The sampling frame and recruitment are adequately described, including methods to identify the sample sufficient to limit potential bias (number and type used, e.g., referral patterns in health care)	
<i>Recruitment period</i>	Period of recruitment is adequately described	
<i>Place of recruitment</i>	Place of recruitment (setting and geographic location) are adequately described	
<i>Inclusion and exclusion criteria</i>	Inclusion and exclusion criteria are adequately described (e.g., including explicit diagnostic criteria description).	
<i>Adequate study participation</i>	There is adequate participation in the study by eligible individuals	
<i>Baseline characteristics</i>	The baseline study sample (i.e., individuals entering the study) is adequately described for key characteristics (LIST).	
Summary Study participation	The study sample represents the population of interest on key characteristics, sufficient to limit potential bias of the observed relationship between PF and outcome.	Moderato rischio di bias
2. Study Attrition	Goal: To judge the risk of attrition bias (likelihood that relationship between PF and outcome are different for completing and non-completing participants).	
<i>Proportion of baseline sample available for analysis</i>	Response rate (i.e., proportion of study sample completing the study and providing outcome data) is adequate.	
<i>Attempts to collect information on participants who dropped out</i>	Attempts to collect information on participants who dropped out of the study are described.	
<i>Reasons and potential impact of subjects lost to follow-up</i>	Reasons for loss to follow-up are provided.	
<i>Outcome and prognostic factor information on those lost to follow-up</i>	Participants lost to follow-up are adequately described for key characteristics (LIST).	
	There are no important differences between key characteristics (LIST) and outcomes in participants who completed the study and those who did not.	
Study Attrition Summary	Loss to follow-up (from baseline sample to study population analyzed) is not associated with key characteristics (i.e., the study data adequately represent the sample) sufficient to limit potential bias to the observed relationship between PF and outcome.	Basso rischio di bias

3. Prognostic Factor Measurement	Goal: To judge the risk of measurement bias related to how PF was measured (differential measurement of PF related to the level of outcome).	
<i>Definition of the PF</i>	A clear definition or description of 'PF' is provided (e.g., including dose, level, duration of exposure, and clear specification of the method of measurement).	
<i>Valid and Reliable Measurement of PF</i>	Method of PF measurement is adequately valid and reliable to limit misclassification bias (e.g., may include relevant outside sources of information on measurement properties, also characteristics, such as blind measurement and limited reliance on recall).	
	Continuous variables are reported or appropriate cut-points (i.e., not data-dependent) are used.	
<i>Method and Setting of PF Measurement</i>	The method and setting of measurement of PF is the same for all study participants.	
<i>Proportion of data on PF available for analysis</i>	Adequate proportion of the study sample has complete data for PF variable.	
<i>Method used for missing data</i>	Appropriate methods of imputation are used for missing 'PF' data.	
PF Measurement Summary	PF is adequately measured in study participants to sufficiently limit potential bias.	Basso rischio di bias
4. Outcome Measurement	Goal: To judge the risk of bias related to the measurement of outcome (differential measurement of outcome related to the baseline level of PF).	
<i>Definition of the Outcome</i>	A clear definition of outcome is provided, including duration of follow-up and level and extent of the outcome construct.	
<i>Valid and Reliable Measurement of Outcome</i>	The method of outcome measurement used is adequately valid and reliable to limit misclassification bias (e.g., may include relevant outside sources of information on measurement properties, also characteristics, such as blind measurement and confirmation of outcome with valid and reliable test).	
<i>Method and Setting of Outcome Measurement</i>	The method and setting of outcome measurement is the same for all study participants.	
Outcome Measurement Summary	Outcome of interest is adequately measured in study participants to sufficiently limit potential bias.	Basso rischio di bias
5. Study Confounding	Goal: To judge the risk of bias due to confounding (i.e. the effect of PF is distorted by another factor that is related to PF and outcome).	
<i>Important Confounders Measured</i>	All important confounders, including treatments (key variables in conceptual model: LIST), are measured.	
<i>Definition of the confounding factor</i>	Clear definitions of the important confounders measured are provided (e.g., including dose, level, and duration of exposures).	
<i>Valid and Reliable Measurement of Confounders</i>	Measurement of all important confounders is adequately valid and reliable (e.g., may include relevant outside sources of information on measurement properties, also characteristics, such as blind measurement and limited reliance on recall).	

<i>Method and Setting of Confounding Measurement</i>	The method and setting of confounding measurement are the same for all study participants.	
<i>Method used for missing data</i>	Appropriate methods are used if imputation is used for missing confounder data.	
<i>Appropriate Accounting for Confounding</i>	Important potential confounders are accounted for in the study design (e.g., matching for key variables, stratification, or initial assembly of comparable groups).	
	Important potential confounders are accounted for in the analysis (i.e., appropriate adjustment).	
Study Confounding Summary	Important potential confounders are appropriately accounted for, limiting potential bias with respect to the relationship between PF and outcome.	Alto rischio di bias
6. Statistical Analysis and Reporting	Goal: To judge the risk of bias related to the statistical analysis and presentation of results.	
<i>Presentation of analytical strategy</i>	There is sufficient presentation of data to assess the adequacy of the analysis.	
<i>Model development strategy</i>	The strategy for model building (i.e., inclusion of variables in the statistical model) is appropriate and is based on a conceptual framework or model.	
	The selected statistical model is adequate for the design of the study.	
<i>Reporting of results</i>	There is no selective reporting of results.	
Statistical Analysis and Presentation Summary	The statistical analysis is appropriate for the design of the study, limiting potential for presentation of invalid or spurious results.	Moderato rischio di bias
Modified from: Hayden JA, Côté P, Bombardier C. Evaluation of the Quality of Prognosis Studies in Systematic Reviews. <i>Annals of Internal Medicine</i> . 2006; 144:427-437.		

Ratings: ++

High bias: The relationship between the PF and outcome is very likely to be different for participants and eligible nonparticipants

Moderate bias: The relationship between the PF and outcome may be different for participants and eligible nonparticipants

Low bias: The relationship between the PF and outcome is unlikely to be different for participants and eligible nonparticipants

Scottish Intercollegiate Guidelines Network: rating a quality of Cohort Studies;

Rate the overall methodological quality of the study, using the following as a guide: **High quality** (+++): Majority of criteria met, little or no risk of bias. Results unlikely to be changed by further research. **Acceptable** (++) : Most criteria met. Some flaws in the study with an associated risk of bias, Conclusions may change in the light of further studies. **Low quality** (+): Either most criteria not met, or significant flaws relating to key aspects of study design.

Autore e anno di pubblicazione	Goldberg 2001	
QUIPS tool components		
Biases	Issues to consider for judging overall rating of "Risk of bias"	Explanation
Instructions to assess the risk of each potential bias:	These issues will guide your thinking and judgment about the overall risk of bias within each of the 6 domains. Some 'issues' may not be relevant to the specific study or the review research question. These issues are taken together to inform the overall judgment of potential bias for each of the 6 domains.	
1. Study Participation	Goal: To judge the risk of selection bias (likelihood that relationship between PF and outcome is different for participants and eligible non-participants).	
<i>Source of target population</i>	The source population or population of interest is adequately described for key characteristics (LIST).	
<i>Method used to identify population</i>	The sampling frame and recruitment are adequately described, including methods to identify the sample sufficient to limit potential bias (number and type used, e.g., referral patterns in health care)	
<i>Recruitment period</i>	Period of recruitment is adequately described	
<i>Place of recruitment</i>	Place of recruitment (setting and geographic location) are adequately described	
<i>Inclusion and exclusion criteria</i>	Inclusion and exclusion criteria are adequately described (e.g., including explicit diagnostic criteria description).	
<i>Adequate study participation</i>	There is adequate participation in the study by eligible individuals	
<i>Baseline characteristics</i>	The baseline study sample (i.e., individuals entering the study) is adequately described for key characteristics (LIST).	
Summary Study participation	The study sample represents the population of interest on key characteristics, sufficient to limit potential bias of the observed relationship between PF and outcome.	Alto rischio di bias
2. Study Attrition	Goal: To judge the risk of attrition bias (likelihood that relationship between PF and outcome are different for completing and non-completing participants).	
<i>Proportion of baseline sample available for analysis</i>	Response rate (i.e., proportion of study sample completing the study and providing outcome data) is adequate.	
<i>Attempts to collect information on participants who dropped out</i>	Attempts to collect information on participants who dropped out of the study are described.	
<i>Reasons and potential impact of subjects lost to follow-up</i>	Reasons for loss to follow-up are provided.	
<i>Outcome and prognostic factor information on those lost to follow-up</i>	Participants lost to follow-up are adequately described for key characteristics (LIST).	
	There are no important differences between key characteristics (LIST) and outcomes in participants who completed the study and those who did not.	
Study Attrition Summary	Loss to follow-up (from baseline sample to study population analyzed) is not associated with key characteristics (i.e., the study data adequately represent the sample) sufficient to limit potential bias to the observed relationship between PF and outcome.	Basso rischio di bias

3. Prognostic Factor Measurement	Goal: To judge the risk of measurement bias related to how PF was measured (differential measurement of PF related to the level of outcome).	
<i>Definition of the PF</i>	A clear definition or description of 'PF' is provided (e.g., including dose, level, duration of exposure, and clear specification of the method of measurement).	
<i>Valid and Reliable Measurement of PF</i>	Method of PF measurement is adequately valid and reliable to limit misclassification bias (e.g., may include relevant outside sources of information on measurement properties, also characteristics, such as blind measurement and limited reliance on recall).	
	Continuous variables are reported or appropriate cut-points (i.e., not data-dependent) are used.	
<i>Method and Setting of PF Measurement</i>	The method and setting of measurement of PF is the same for all study participants.	
<i>Proportion of data on PF available for analysis</i>	Adequate proportion of the study sample has complete data for PF variable.	
<i>Method used for missing data</i>	Appropriate methods of imputation are used for missing 'PF' data.	
PF Measurement Summary	PF is adequately measured in study participants to sufficiently limit potential bias.	Alto rischio di bias
4. Outcome Measurement	Goal: To judge the risk of bias related to the measurement of outcome (differential measurement of outcome related to the baseline level of PF).	
<i>Definition of the Outcome</i>	A clear definition of outcome is provided, including duration of follow-up and level and extent of the outcome construct.	
<i>Valid and Reliable Measurement of Outcome</i>	The method of outcome measurement used is adequately valid and reliable to limit misclassification bias (e.g., may include relevant outside sources of information on measurement properties, also characteristics, such as blind measurement and confirmation of outcome with valid and reliable test).	
<i>Method and Setting of Outcome Measurement</i>	The method and setting of outcome measurement is the same for all study participants.	
Outcome Measurement Summary	Outcome of interest is adequately measured in study participants to sufficiently limit potential bias.	Moderato rischio di bias
5. Study Confounding	Goal: To judge the risk of bias due to confounding (i.e. the effect of PF is distorted by another factor that is related to PF and outcome).	
<i>Important Confounders Measured</i>	All important confounders, including treatments (key variables in conceptual model: LIST), are measured.	
<i>Definition of the confounding factor</i>	Clear definitions of the important confounders measured are provided (e.g., including dose, level, and duration of exposures).	
<i>Valid and Reliable Measurement of Confounders</i>	Measurement of all important confounders is adequately valid and reliable (e.g., may include relevant outside sources of information on measurement properties, also characteristics, such as blind measurement and limited reliance on recall).	

<i>Method and Setting of Confounding Measurement</i>	The method and setting of confounding measurement are the same for all study participants.	
<i>Method used for missing data</i>	Appropriate methods are used if imputation is used for missing confounder data.	
<i>Appropriate Accounting for Confounding</i>	Important potential confounders are accounted for in the study design (e.g., matching for key variables, stratification, or initial assembly of comparable groups).	
	Important potential confounders are accounted for in the analysis (i.e., appropriate adjustment).	
Study Confounding Summary	Important potential confounders are appropriately accounted for, limiting potential bias with respect to the relationship between PF and outcome.	Alto rischio di bias
6. Statistical Analysis and Reporting	Goal: To judge the risk of bias related to the statistical analysis and presentation of results.	
<i>Presentation of analytical strategy</i>	There is sufficient presentation of data to assess the adequacy of the analysis.	
<i>Model development strategy</i>	The strategy for model building (i.e., inclusion of variables in the statistical model) is appropriate and is based on a conceptual framework or model.	
	The selected statistical model is adequate for the design of the study.	
<i>Reporting of results</i>	There is no selective reporting of results.	
Statistical Analysis and Presentation Summary	The statistical analysis is appropriate for the design of the study, limiting potential for presentation of invalid or spurious results.	Basso rischio di bias
Modified from: Hayden JA, Côté P, Bombardier C. Evaluation of the Quality of Prognosis Studies in Systematic Reviews. <i>Annals of Internal Medicine</i> . 2006; 144:427-437.		

Ratings: +

High bias: The relationship between the PF and outcome is very likely to be different for participants and eligible nonparticipants

Moderate bias: The relationship between the PF and outcome may be different for participants and eligible nonparticipants

Low bias: The relationship between the PF and outcome is unlikely to be different for participants and eligible nonparticipants

Scottish Intercollegiate Guidelines Network: rating a quality of Cohort Studies;

Rate the overall methodological quality of the study, using the following as a guide: **High quality** (+++): Majority of criteria met, little or no risk of bias. Results unlikely to be changed by further research. **Acceptable** (++) : Most criteria met. Some flaws in the study with an associated risk of bias, Conclusions may change in the light of further studies. **Low quality** (+): Either most criteria not met, or significant flaws relating to key aspects of study design.

Autore e anno di pubblicazione	Itoi 1992	
QUIPS tool components		
Biases	Issues to consider for judging overall rating of "Risk of bias"	Explanation
Instructions to assess the risk of each potential bias:	These issues will guide your thinking and judgment about the overall risk of bias within each of the 6 domains. Some 'issues' may not be relevant to the specific study or the review research question. These issues are taken together to inform the overall judgment of potential bias for each of the 6 domains.	
1. Study Participation	Goal: To judge the risk of selection bias (likelihood that relationship between PF and outcome is different for participants and eligible non-participants).	
<i>Source of target population</i>	The source population or population of interest is adequately described for key characteristics (LIST).	
<i>Method used to identify population</i>	The sampling frame and recruitment are adequately described, including methods to identify the sample sufficient to limit potential bias (number and type used, e.g., referral patterns in health care)	
<i>Recruitment period</i>	Period of recruitment is adequately described	
<i>Place of recruitment</i>	Place of recruitment (setting and geographic location) are adequately described	
<i>Inclusion and exclusion criteria</i>	Inclusion and exclusion criteria are adequately described (e.g., including explicit diagnostic criteria description).	
<i>Adequate study participation</i>	There is adequate participation in the study by eligible individuals	
<i>Baseline characteristics</i>	The baseline study sample (i.e., individuals entering the study) is adequately described for key characteristics (LIST).	
Summary Study participation	The study sample represents the population of interest on key characteristics, sufficient to limit potential bias of the observed relationship between PF and outcome.	Alto rischio di bias
2. Study Attrition	Goal: To judge the risk of attrition bias (likelihood that relationship between PF and outcome are different for completing and non-completing participants).	
<i>Proportion of baseline sample available for analysis</i>	Response rate (i.e., proportion of study sample completing the study and providing outcome data) is adequate.	
<i>Attempts to collect information on participants who dropped out</i>	Attempts to collect information on participants who dropped out of the study are described.	
<i>Reasons and potential impact of subjects lost to follow-up</i>	Reasons for loss to follow-up are provided.	
<i>Outcome and prognostic factor information on those lost to follow-up</i>	Participants lost to follow-up are adequately described for key characteristics (LIST).	
	There are no important differences between key characteristics (LIST) and outcomes in participants who completed the study and those who did not.	
Study Attrition Summary	Loss to follow-up (from baseline sample to study population analyzed) is not associated with key characteristics (i.e., the study data adequately represent the sample) sufficient to limit potential bias to the observed relationship between PF and outcome.	Alto rischio di bias

3. Prognostic Factor Measurement	Goal: To judge the risk of measurement bias related to how PF was measured (differential measurement of PF related to the level of outcome).	
<i>Definition of the PF</i>	A clear definition or description of 'PF' is provided (e.g., including dose, level, duration of exposure, and clear specification of the method of measurement).	
<i>Valid and Reliable Measurement of PF</i>	Method of PF measurement is adequately valid and reliable to limit misclassification bias (e.g., may include relevant outside sources of information on measurement properties, also characteristics, such as blind measurement and limited reliance on recall).	
	Continuous variables are reported or appropriate cut-points (i.e., not data-dependent) are used.	
<i>Method and Setting of PF Measurement</i>	The method and setting of measurement of PF is the same for all study participants.	
<i>Proportion of data on PF available for analysis</i>	Adequate proportion of the study sample has complete data for PF variable.	
<i>Method used for missing data</i>	Appropriate methods of imputation are used for missing 'PF' data.	
PF Measurement Summary	PF is adequately measured in study participants to sufficiently limit potential bias.	Basso rischio di bias
4. Outcome Measurement	Goal: To judge the risk of bias related to the measurement of outcome (differential measurement of outcome related to the baseline level of PF).	
<i>Definition of the Outcome</i>	A clear definition of outcome is provided, including duration of follow-up and level and extent of the outcome construct.	
<i>Valid and Reliable Measurement of Outcome</i>	The method of outcome measurement used is adequately valid and reliable to limit misclassification bias (e.g., may include relevant outside sources of information on measurement properties, also characteristics, such as blind measurement and confirmation of outcome with valid and reliable test).	
<i>Method and Setting of Outcome Measurement</i>	The method and setting of outcome measurement is the same for all study participants.	
Outcome Measurement Summary	Outcome of interest is adequately measured in study participants to sufficiently limit potential bias.	Alto rischio di bias
5. Study Confounding	Goal: To judge the risk of bias due to confounding (i.e. the effect of PF is distorted by another factor that is related to PF and outcome).	
<i>Important Confounders Measured</i>	All important confounders, including treatments (key variables in conceptual model: LIST), are measured.	
<i>Definition of the confounding factor</i>	Clear definitions of the important confounders measured are provided (e.g., including dose, level, and duration of exposures).	
<i>Valid and Reliable Measurement of Confounders</i>	Measurement of all important confounders is adequately valid and reliable (e.g., may include relevant outside sources of information on measurement properties, also characteristics, such as blind measurement and limited reliance on recall).	

<i>Method and Setting of Confounding Measurement</i>	The method and setting of confounding measurement are the same for all study participants.	
<i>Method used for missing data</i>	Appropriate methods are used if imputation is used for missing confounder data.	
<i>Appropriate Accounting for Confounding</i>	Important potential confounders are accounted for in the study design (e.g., matching for key variables, stratification, or initial assembly of comparable groups).	
	Important potential confounders are accounted for in the analysis (i.e., appropriate adjustment).	
Study Confounding Summary	Important potential confounders are appropriately accounted for, limiting potential bias with respect to the relationship between PF and outcome.	Alto rischio di bias
6. Statistical Analysis and Reporting	Goal: To judge the risk of bias related to the statistical analysis and presentation of results.	
<i>Presentation of analytical strategy</i>	There is sufficient presentation of data to assess the adequacy of the analysis.	
<i>Model development strategy</i>	The strategy for model building (i.e., inclusion of variables in the statistical model) is appropriate and is based on a conceptual framework or model.	
	The selected statistical model is adequate for the design of the study.	
<i>Reporting of results</i>	There is no selective reporting of results.	
Statistical Analysis and Presentation Summary	The statistical analysis is appropriate for the design of the study, limiting potential for presentation of invalid or spurious results.	Basso rischio di bias
Modified from: Hayden JA, Côté P, Bombardier C. Evaluation of the Quality of Prognosis Studies in Systematic Reviews. <i>Annals of Internal Medicine</i> . 2006; 144:427-437.		

Ratings: +

High bias: The relationship between the PF and outcome is very likely to be different for participants and eligible nonparticipants

Moderate bias: The relationship between the PF and outcome may be different for participants and eligible nonparticipants

Low bias: The relationship between the PF and outcome is unlikely to be different for participants and eligible nonparticipants

Scottish Intercollegiate Guidelines Network: rating a quality of Cohort Studies;

Rate the overall methodological quality of the study, using the following as a guide: **High quality** (+++): Majority of criteria met, little or no risk of bias. Results unlikely to be changed by further research. **Acceptable** (++) : Most criteria met. Some flaws in the study with an associated risk of bias, Conclusions may change in the light of further studies. **Low quality** (+): Either most criteria not met, or significant flaws relating to key aspects of study design.

Autore e anno di pubblicazione	Nakhaei Amroodi 2019	
QUIPS tool components		
Biases	Issues to consider for judging overall rating of "Risk of bias"	Explanation
Instructions to assess the risk of each potential bias:	These issues will guide your thinking and judgment about the overall risk of bias within each of the 6 domains. Some 'issues' may not be relevant to the specific study or the review research question. These issues are taken together to inform the overall judgment of potential bias for each of the 6 domains.	
1. Study Participation	Goal: To judge the risk of selection bias (likelihood that relationship between PF and outcome is different for participants and eligible non-participants).	
<i>Source of target population</i>	The source population or population of interest is adequately described for key characteristics (LIST).	
<i>Method used to identify population</i>	The sampling frame and recruitment are adequately described, including methods to identify the sample sufficient to limit potential bias (number and type used, e.g., referral patterns in health care)	
<i>Recruitment period</i>	Period of recruitment is adequately described	
<i>Place of recruitment</i>	Place of recruitment (setting and geographic location) are adequately described	
<i>Inclusion and exclusion criteria</i>	Inclusion and exclusion criteria are adequately described (e.g., including explicit diagnostic criteria description).	
<i>Adequate study participation</i>	There is adequate participation in the study by eligible individuals	
<i>Baseline characteristics</i>	The baseline study sample (i.e., individuals entering the study) is adequately described for key characteristics (LIST).	
Summary Study participation	The study sample represents the population of interest on key characteristics, sufficient to limit potential bias of the observed relationship between PF and outcome.	Moderato rischio di bias
2. Study Attrition	Goal: To judge the risk of attrition bias (likelihood that relationship between PF and outcome are different for completing and non-completing participants).	
<i>Proportion of baseline sample available for analysis</i>	Response rate (i.e., proportion of study sample completing the study and providing outcome data) is adequate.	
<i>Attempts to collect information on participants who dropped out</i>	Attempts to collect information on participants who dropped out of the study are described.	
<i>Reasons and potential impact of subjects lost to follow-up</i>	Reasons for loss to follow-up are provided.	
<i>Outcome and prognostic factor information on those lost to follow-up</i>	Participants lost to follow-up are adequately described for key characteristics (LIST).	
	There are no important differences between key characteristics (LIST) and outcomes in participants who completed the study and those who did not.	
Study Attrition Summary	Loss to follow-up (from baseline sample to study population analyzed) is not associated with key characteristics (i.e., the study data adequately represent the sample) sufficient to limit potential bias to the observed relationship between PF and outcome.	Basso rischio di bias

3. Prognostic Factor Measurement	Goal: To judge the risk of measurement bias related to how PF was measured (differential measurement of PF related to the level of outcome).	
<i>Definition of the PF</i>	A clear definition or description of 'PF' is provided (e.g., including dose, level, duration of exposure, and clear specification of the method of measurement).	
<i>Valid and Reliable Measurement of PF</i>	Method of PF measurement is adequately valid and reliable to limit misclassification bias (e.g., may include relevant outside sources of information on measurement properties, also characteristics, such as blind measurement and limited reliance on recall).	
	Continuous variables are reported or appropriate cut-points (i.e., not data-dependent) are used.	
<i>Method and Setting of PF Measurement</i>	The method and setting of measurement of PF is the same for all study participants.	
<i>Proportion of data on PF available for analysis</i>	Adequate proportion of the study sample has complete data for PF variable.	
<i>Method used for missing data</i>	Appropriate methods of imputation are used for missing 'PF' data.	
PF Measurement Summary	PF is adequately measured in study participants to sufficiently limit potential bias.	Basso rischio di bias
4. Outcome Measurement	Goal: To judge the risk of bias related to the measurement of outcome (differential measurement of outcome related to the baseline level of PF).	
<i>Definition of the Outcome</i>	A clear definition of outcome is provided, including duration of follow-up and level and extent of the outcome construct.	
<i>Valid and Reliable Measurement of Outcome</i>	The method of outcome measurement used is adequately valid and reliable to limit misclassification bias (e.g., may include relevant outside sources of information on measurement properties, also characteristics, such as blind measurement and confirmation of outcome with valid and reliable test).	
<i>Method and Setting of Outcome Measurement</i>	The method and setting of outcome measurement is the same for all study participants.	
Outcome Measurement Summary	Outcome of interest is adequately measured in study participants to sufficiently limit potential bias.	Moderato rischio di bias
5. Study Confounding	Goal: To judge the risk of bias due to confounding (i.e. the effect of PF is distorted by another factor that is related to PF and outcome).	
<i>Important Confounders Measured</i>	All important confounders, including treatments (key variables in conceptual model: LIST), are measured.	
<i>Definition of the confounding factor</i>	Clear definitions of the important confounders measured are provided (e.g., including dose, level, and duration of exposures).	
<i>Valid and Reliable Measurement of Confounders</i>	Measurement of all important confounders is adequately valid and reliable (e.g., may include relevant outside sources of information on measurement properties, also characteristics, such as blind measurement and limited reliance on recall).	

<i>Method and Setting of Confounding Measurement</i>	The method and setting of confounding measurement are the same for all study participants.	
<i>Method used for missing data</i>	Appropriate methods are used if imputation is used for missing confounder data.	
<i>Appropriate Accounting for Confounding</i>	Important potential confounders are accounted for in the study design (e.g., matching for key variables, stratification, or initial assembly of comparable groups).	
	Important potential confounders are accounted for in the analysis (i.e., appropriate adjustment).	
Study Confounding Summary	Important potential confounders are appropriately accounted for, limiting potential bias with respect to the relationship between PF and outcome.	Alto rischio di bias
6. Statistical Analysis and Reporting	Goal: To judge the risk of bias related to the statistical analysis and presentation of results.	
<i>Presentation of analytical strategy</i>	There is sufficient presentation of data to assess the adequacy of the analysis.	
<i>Model development strategy</i>	The strategy for model building (i.e., inclusion of variables in the statistical model) is appropriate and is based on a conceptual framework or model.	
	The selected statistical model is adequate for the design of the study.	
<i>Reporting of results</i>	There is no selective reporting of results.	
Statistical Analysis and Presentation Summary	The statistical analysis is appropriate for the design of the study, limiting potential for presentation of invalid or spurious results.	Basso rischio di bias
Modified from: Hayden JA, Côté P, Bombardier C. Evaluation of the Quality of Prognosis Studies in Systematic Reviews. <i>Annals of Internal Medicine</i> . 2006; 144:427-437.		

Ratings: ++

High bias: The relationship between the PF and outcome is very likely to be different for participants and eligible nonparticipants

Moderate bias: The relationship between the PF and outcome may be different for participants and eligible nonparticipants

Low bias: The relationship between the PF and outcome is unlikely to be different for participants and eligible nonparticipants

Scottish Intercollegiate Guidelines Network: rating a quality of Cohort Studies;

Rate the overall methodological quality of the study, using the following as a guide: **High quality** (+++): Majority of criteria met, little or no risk of bias. Results unlikely to be changed by further research. **Acceptable** (++) : Most criteria met. Some flaws in the study with an associated risk of bias, Conclusions may change in the light of further studies. **Low quality** (+): Either most criteria not met, or significant flaws relating to key aspects of study design.

Autore e anno di pubblicazione	Tanaka 2010	
QUIPS tool components		
Biases	Issues to consider for judging overall rating of "Risk of bias"	Explanation
Instructions to assess the risk of each potential bias:	These issues will guide your thinking and judgment about the overall risk of bias within each of the 6 domains. Some 'issues' may not be relevant to the specific study or the review research question. These issues are taken together to inform the overall judgment of potential bias for each of the 6 domains.	
1. Study Participation	Goal: To judge the risk of selection bias (likelihood that relationship between PF and outcome is different for participants and eligible non-participants).	
<i>Source of target population</i>	The source population or population of interest is adequately described for key characteristics (LIST).	
<i>Method used to identify population</i>	The sampling frame and recruitment are adequately described, including methods to identify the sample sufficient to limit potential bias (number and type used, e.g., referral patterns in health care)	
<i>Recruitment period</i>	Period of recruitment is adequately described	
<i>Place of recruitment</i>	Place of recruitment (setting and geographic location) are adequately described	
<i>Inclusion and exclusion criteria</i>	Inclusion and exclusion criteria are adequately described (e.g., including explicit diagnostic criteria description).	
<i>Adequate study participation</i>	There is adequate participation in the study by eligible individuals	
<i>Baseline characteristics</i>	The baseline study sample (i.e., individuals entering the study) is adequately described for key characteristics (LIST).	
Summary Study participation	The study sample represents the population of interest on key characteristics, sufficient to limit potential bias of the observed relationship between PF and outcome.	Alto rischio di bias
2. Study Attrition	Goal: To judge the risk of attrition bias (likelihood that relationship between PF and outcome are different for completing and non-completing participants).	
<i>Proportion of baseline sample available for analysis</i>	Response rate (i.e., proportion of study sample completing the study and providing outcome data) is adequate.	
<i>Attempts to collect information on participants who dropped out</i>	Attempts to collect information on participants who dropped out of the study are described.	
<i>Reasons and potential impact of subjects lost to follow-up</i>	Reasons for loss to follow-up are provided.	
<i>Outcome and prognostic factor information on those lost to follow-up</i>	Participants lost to follow-up are adequately described for key characteristics (LIST).	
	There are no important differences between key characteristics (LIST) and outcomes in participants who completed the study and those who did not.	
Study Attrition Summary	Loss to follow-up (from baseline sample to study population analyzed) is not associated with key characteristics (i.e., the study data adequately represent the sample) sufficient to limit potential bias to the observed relationship between PF and outcome.	Moderato rischio di bias

3. Prognostic Factor Measurement	Goal: To judge the risk of measurement bias related to how PF was measured (differential measurement of PF related to the level of outcome).	
<i>Definition of the PF</i>	A clear definition or description of 'PF' is provided (e.g., including dose, level, duration of exposure, and clear specification of the method of measurement).	
<i>Valid and Reliable Measurement of PF</i>	Method of PF measurement is adequately valid and reliable to limit misclassification bias (e.g., may include relevant outside sources of information on measurement properties, also characteristics, such as blind measurement and limited reliance on recall).	
	Continuous variables are reported or appropriate cut-points (i.e., not data-dependent) are used.	
<i>Method and Setting of PF Measurement</i>	The method and setting of measurement of PF is the same for all study participants.	
<i>Proportion of data on PF available for analysis</i>	Adequate proportion of the study sample has complete data for PF variable.	
<i>Method used for missing data</i>	Appropriate methods of imputation are used for missing 'PF' data.	
PF Measurement Summary	PF is adequately measured in study participants to sufficiently limit potential bias.	Basso rischio di bias
4. Outcome Measurement	Goal: To judge the risk of bias related to the measurement of outcome (differential measurement of outcome related to the baseline level of PF).	
<i>Definition of the Outcome</i>	A clear definition of outcome is provided, including duration of follow-up and level and extent of the outcome construct.	
<i>Valid and Reliable Measurement of Outcome</i>	The method of outcome measurement used is adequately valid and reliable to limit misclassification bias (e.g., may include relevant outside sources of information on measurement properties, also characteristics, such as blind measurement and confirmation of outcome with valid and reliable test).	
<i>Method and Setting of Outcome Measurement</i>	The method and setting of outcome measurement is the same for all study participants.	
Outcome Measurement Summary	Outcome of interest is adequately measured in study participants to sufficiently limit potential bias.	Alto rischio di bias
5. Study Confounding	Goal: To judge the risk of bias due to confounding (i.e. the effect of PF is distorted by another factor that is related to PF and outcome).	
<i>Important Confounders Measured</i>	All important confounders, including treatments (key variables in conceptual model: LIST), are measured.	
<i>Definition of the confounding factor</i>	Clear definitions of the important confounders measured are provided (e.g., including dose, level, and duration of exposures).	
<i>Valid and Reliable Measurement of Confounders</i>	Measurement of all important confounders is adequately valid and reliable (e.g., may include relevant outside sources of information on measurement properties, also characteristics, such as blind measurement and limited reliance on recall).	

<i>Method and Setting of Confounding Measurement</i>	The method and setting of confounding measurement are the same for all study participants.	
<i>Method used for missing data</i>	Appropriate methods are used if imputation is used for missing confounder data.	
<i>Appropriate Accounting for Confounding</i>	Important potential confounders are accounted for in the study design (e.g., matching for key variables, stratification, or initial assembly of comparable groups).	
	Important potential confounders are accounted for in the analysis (i.e., appropriate adjustment).	
Study Confounding Summary	Important potential confounders are appropriately accounted for, limiting potential bias with respect to the relationship between PF and outcome.	Alto rischio di bias
6. Statistical Analysis and Reporting	Goal: To judge the risk of bias related to the statistical analysis and presentation of results.	
<i>Presentation of analytical strategy</i>	There is sufficient presentation of data to assess the adequacy of the analysis.	
<i>Model development strategy</i>	The strategy for model building (i.e., inclusion of variables in the statistical model) is appropriate and is based on a conceptual framework or model.	
	The selected statistical model is adequate for the design of the study.	
<i>Reporting of results</i>	There is no selective reporting of results.	
Statistical Analysis and Presentation Summary	The statistical analysis is appropriate for the design of the study, limiting potential for presentation of invalid or spurious results.	Basso rischio di bias
Modified from: Hayden JA, Côté P, Bombardier C. Evaluation of the Quality of Prognosis Studies in Systematic Reviews. <i>Annals of Internal Medicine</i> . 2006; 144:427-437.		

Ratings: +

High bias: The relationship between the PF and outcome is very likely to be different for participants and eligible nonparticipants

Moderate bias: The relationship between the PF and outcome may be different for participants and eligible nonparticipants

Low bias: The relationship between the PF and outcome is unlikely to be different for participants and eligible nonparticipants

Scottish Intercollegiate Guidelines Network: rating a quality of Cohort Studies;

Rate the overall methodological quality of the study, using the following as a guide: **High quality** (+++): Majority of criteria met, little or no risk of bias. Results unlikely to be changed by further research. **Acceptable** (++) : Most criteria met. Some flaws in the study with an associated risk of bias, Conclusions may change in the light of further studies. **Low quality** (+): Either most criteria not met, or significant flaws relating to key aspects of study design.

Autore e anno di pubblicazione	Vad 2002	
QUIPS tool components		
Biases	Issues to consider for judging overall rating of "Risk of bias"	Explanation
Instructions to assess the risk of each potential bias:	These issues will guide your thinking and judgment about the overall risk of bias within each of the 6 domains. Some 'issues' may not be relevant to the specific study or the review research question. These issues are taken together to inform the overall judgment of potential bias for each of the 6 domains.	
1. Study Participation	Goal: To judge the risk of selection bias (likelihood that relationship between PF and outcome is different for participants and eligible non-participants).	
<i>Source of target population</i>	The source population or population of interest is adequately described for key characteristics (LIST).	
<i>Method used to identify population</i>	The sampling frame and recruitment are adequately described, including methods to identify the sample sufficient to limit potential bias (number and type used, e.g., referral patterns in health care)	
<i>Recruitment period</i>	Period of recruitment is adequately described	
<i>Place of recruitment</i>	Place of recruitment (setting and geographic location) are adequately described	
<i>Inclusion and exclusion criteria</i>	Inclusion and exclusion criteria are adequately described (e.g., including explicit diagnostic criteria description).	
<i>Adequate study participation</i>	There is adequate participation in the study by eligible individuals	
<i>Baseline characteristics</i>	The baseline study sample (i.e., individuals entering the study) is adequately described for key characteristics (LIST).	
Summary Study participation	The study sample represents the population of interest on key characteristics, sufficient to limit potential bias of the observed relationship between PF and outcome.	Alto rischio di bias
2. Study Attrition	Goal: To judge the risk of attrition bias (likelihood that relationship between PF and outcome are different for completing and non-completing participants).	
<i>Proportion of baseline sample available for analysis</i>	Response rate (i.e., proportion of study sample completing the study and providing outcome data) is adequate.	
<i>Attempts to collect information on participants who dropped out</i>	Attempts to collect information on participants who dropped out of the study are described.	
<i>Reasons and potential impact of subjects lost to follow-up</i>	Reasons for loss to follow-up are provided.	
<i>Outcome and prognostic factor information on those lost to follow-up</i>	Participants lost to follow-up are adequately described for key characteristics (LIST).	
	There are no important differences between key characteristics (LIST) and outcomes in participants who completed the study and those who did not.	
Study Attrition Summary	Loss to follow-up (from baseline sample to study population analyzed) is not associated with key characteristics (i.e., the study data adequately represent the sample) sufficient to limit potential bias to the observed relationship between PF and outcome.	Basso rischio di bias

3. Prognostic Factor Measurement	Goal: To judge the risk of measurement bias related to how PF was measured (differential measurement of PF related to the level of outcome).	
<i>Definition of the PF</i>	A clear definition or description of 'PF' is provided (e.g., including dose, level, duration of exposure, and clear specification of the method of measurement).	
<i>Valid and Reliable Measurement of PF</i>	Method of PF measurement is adequately valid and reliable to limit misclassification bias (e.g., may include relevant outside sources of information on measurement properties, also characteristics, such as blind measurement and limited reliance on recall).	
	Continuous variables are reported or appropriate cut-points (i.e., not data-dependent) are used.	
<i>Method and Setting of PF Measurement</i>	The method and setting of measurement of PF is the same for all study participants.	
<i>Proportion of data on PF available for analysis</i>	Adequate proportion of the study sample has complete data for PF variable.	
<i>Method used for missing data</i>	Appropriate methods of imputation are used for missing 'PF' data.	
PF Measurement Summary	PF is adequately measured in study participants to sufficiently limit potential bias.	Basso rischio di bias
4. Outcome Measurement	Goal: To judge the risk of bias related to the measurement of outcome (differential measurement of outcome related to the baseline level of PF).	
<i>Definition of the Outcome</i>	A clear definition of outcome is provided, including duration of follow-up and level and extent of the outcome construct.	
<i>Valid and Reliable Measurement of Outcome</i>	The method of outcome measurement used is adequately valid and reliable to limit misclassification bias (e.g., may include relevant outside sources of information on measurement properties, also characteristics, such as blind measurement and confirmation of outcome with valid and reliable test).	
<i>Method and Setting of Outcome Measurement</i>	The method and setting of outcome measurement is the same for all study participants.	
Outcome Measurement Summary	Outcome of interest is adequately measured in study participants to sufficiently limit potential bias.	Basso rischio di bias
5. Study Confounding	Goal: To judge the risk of bias due to confounding (i.e. the effect of PF is distorted by another factor that is related to PF and outcome).	
<i>Important Confounders Measured</i>	All important confounders, including treatments (key variables in conceptual model: LIST), are measured.	
<i>Definition of the confounding factor</i>	Clear definitions of the important confounders measured are provided (e.g., including dose, level, and duration of exposures).	
<i>Valid and Reliable Measurement of Confounders</i>	Measurement of all important confounders is adequately valid and reliable (e.g., may include relevant outside sources of information on measurement properties, also characteristics, such as blind measurement and limited reliance on recall).	

<i>Method and Setting of Confounding Measurement</i>	The method and setting of confounding measurement are the same for all study participants.	
<i>Method used for missing data</i>	Appropriate methods are used if imputation is used for missing confounder data.	
<i>Appropriate Accounting for Confounding</i>	Important potential confounders are accounted for in the study design (e.g., matching for key variables, stratification, or initial assembly of comparable groups).	
	Important potential confounders are accounted for in the analysis (i.e., appropriate adjustment).	
Study Confounding Summary	Important potential confounders are appropriately accounted for, limiting potential bias with respect to the relationship between PF and outcome.	Alto rischio di bias
6. Statistical Analysis and Reporting	Goal: To judge the risk of bias related to the statistical analysis and presentation of results.	
<i>Presentation of analytical strategy</i>	There is sufficient presentation of data to assess the adequacy of the analysis.	
<i>Model development strategy</i>	The strategy for model building (i.e., inclusion of variables in the statistical model) is appropriate and is based on a conceptual framework or model.	
	The selected statistical model is adequate for the design of the study.	
<i>Reporting of results</i>	There is no selective reporting of results.	
Statistical Analysis and Presentation Summary	The statistical analysis is appropriate for the design of the study, limiting potential for presentation of invalid or spurious results.	Basso rischio di bias
Modified from: Hayden JA, Côté P, Bombardier C. Evaluation of the Quality of Prognosis Studies in Systematic Reviews. <i>Annals of Internal Medicine</i> . 2006; 144:427-437.		

Ratings: ++

High bias: The relationship between the PF and outcome is very likely to be different for participants and eligible nonparticipants

Moderate bias: The relationship between the PF and outcome may be different for participants and eligible nonparticipants

Low bias: The relationship between the PF and outcome is unlikely to be different for participants and eligible nonparticipants

Scottish Intercollegiate Guidelines Network: rating a quality of Cohort Studies;

Rate the overall methodological quality of the study, using the following as a guide: **High quality** (+++): Majority of criteria met, little or no risk of bias. Results unlikely to be changed by further research. **Acceptable** (++) : Most criteria met. Some flaws in the study with an associated risk of bias, Conclusions may change in the light of further studies. **Low quality** (+): Either most criteria not met, or significant flaws relating to key aspects of study design.