



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. 2020/2021

Campus Universitario di Savona

Adeguatezza e coerenza delle discussioni con i risultati ottenuti nei trial clinici in fisioterapia muscoloscheletrica

Candidato:

Dott. Adriano Pasquariello

Relatore:

Dott. Stefano Salvioli

INDICE

Abstract	2
Introduzione	4
Obiettivi	6
Materiali e metodi	7
Fonti di informazione e strategia di ricerca.....	7
Criteri di selezione degli studi.....	7
<i>Criteri di inclusione</i>	7
<i>Criteri di esclusione</i>	7
Raccolta e selezione dei dati.....	7
Sintesi ed analisi dei dati.....	8
Risultati	10
Outcome primario.....	10
Outcome secondario	13
Discussione	19
Limiti dello studio.....	20
Conclusioni	21
Key points	21
Bibliografia	22
Allegato 1	25
CONSORT checklist 2017 (item 13-22)	25
Allegato 2	26
Lista articoli analizzati	26

ABSTRACT

Scopo del lavoro

L'obiettivo primario di questo studio è indagare l'adeguatezza e la coerenza delle discussioni con i risultati ottenuti in un campione di trial clinici in fisioterapia muscoloscheletrica. Gli obiettivi secondari sono la valutazione della qualità del reporting analizzando l'aderenza degli studi al CONSORT Statement e la verifica di quali caratteristiche dei trial siano maggiormente predittive della qualità del reporting.

Materiali e metodi

È stata effettuata una ricerca, nelle banche dati di PEDro e MEDLINE, dei trial clinici randomizzati controllati (RCT) di fisioterapia muscoloscheletrica pubblicati in lingua inglese nel periodo 2015-2020. Dall'insieme delle citazioni individuate è stato selezionato, per randomizzazione, un campione di 50 articoli. Per l'obiettivo primario si è indagata la presenza di strategie distorsive di enfaticizzazione dei risultati nella discussione degli articoli. Secondariamente è stato indagato il grado di aderenza degli RCT a ciascun item della checklist del CONSORT Statement per gli studi non farmacologici (NPTs 2017), restringendo l'indagine alle sezioni dei risultati e della discussione (item 13-22). È stato attribuito un punteggio a ciascuno studio e sono stati calcolati i valori di frequenza assoluti e relativi (IC 95%) di utilizzo, negli studi, delle strategie di enfaticizzazione e dell'aderenza alla checklist CONSORT. È stata eseguita un'analisi di regressione lineare multivariata per indagare quali caratteristiche degli RCT siano maggiormente predittive della qualità del reporting.

Risultati

Il punteggio medio degli studi alla valutazione delle strategie di enfaticizzazione è 2,46 su 4 (DS=1,19; IC 95% 2,12-2,80). Per l'aderenza alla checklist del CONSORT è pari a 6,14 su 13 (DS=3,13; IC 95% 5,25-7,03). I valori di frequenza assoluti e relativi (IC 95%) di utilizzo di ciascuna strategia di enfaticizzazione e di aderenza alla checklist CONSORT sono riportati nella tabella 1 e 2 rispettivamente. L'analisi di regressione lineare multivariata ha rivelato che l'individuazione di un outcome primario all'interno dello studio e la numerosità campionaria sono associati con il punteggio alla checklist del CONSORT. Uno studio che abbia indicato un outcome primario presenta

mediamente un punteggio di 4,01 punti maggiore allo score del CONSORT rispetto a uno studio che non l'abbia indicato, a parità di numerosità campionaria. Per ogni unità campionaria in più, presente nello studio, in media il punteggio aumenta di 0,016.

Conclusioni

Dai risultati di questo studio si evince che la maggior parte degli autori utilizza delle strategie distorsive per enfatizzare i risultati ottenuti nei loro trial clinici. La presenza di strategie di enfattizzazione e il basso grado di aderenza alla checklist del CONSORT indicano che la qualità del reporting dei risultati e della discussione negli RCT è di scarsa qualità. Vi è la urgente necessità di aumentare il livello di trasparenza e favorire un utilizzo appropriato delle linee guida nel reporting dei trial clinici in fisioterapia muscoloscheletrica.

Introduzione

Il numero di trial clinici controllati randomizzati nel campo della fisioterapia negli ultimi anni è cresciuto in maniera esponenziale. [1]

Ad ottobre 2014 su PEDro, uno dei database più completi per la ricerca di trial clinici randomizzati (RCT), revisioni sistematiche e linee guida in ambito fisioterapico, risultavano indicizzati 23049 RCT, come riportato in uno studio del 2015. La percentuale più alta di studi risultava essere quella in ambito muscoloscheletrico con 7676 pubblicazioni. [2]

Ad ottobre 2020, invece, su PEDro risultavano essere presenti 37682 RCT, con un aumento, in soli 6 anni, del 46% degli RCT in ambito muscoloscheletrico che sono passati ad essere 11242.

L'aumento degli studi di ricerca in fisioterapia sembra essere legato ad una aumentata consapevolezza, a livello mondiale, della necessità di accrescere la base di evidenze in ambito fisioterapico. [3]

Qualunque ricerca, però, può essere utile soltanto se è affidabile, completa ed accessibile. [2]

La qualità metodologica e il reporting dei trial pubblicati nell'ambito della fisioterapia muscoloscheletrica, tuttavia sono eterogenei. I problemi in ciascuno di questi due aspetti rendono difficile per il lettore giungere ad una chiara comprensione delle implicazioni di un trial per la pratica clinica. [1]

Il reporting di un trial clinico richiede grande trasparenza e coerenza tra i risultati ottenuti, il reporting degli outcome e la discussione di questi.

Sono risapute, infatti, le strategie che spesso vengono utilizzate dagli autori nelle discussioni dell'articolo per enfatizzare e sovrastimare il risultato ottenuto, come il presentare i risultati con indici relativi e non assoluti, enfatizzare i risultati ottenuti da analisi per sottogruppi, non confrontare il dato con il valore di MCID (minimal clinically important difference), non chiarire i limiti dello studio, non discutere i risultati alla luce dei costi e delle controindicazioni, ecc. [4] [5] [6] [7]

Questi fattori portano spesso a raccomandazioni per la clinica non corrette e fuorvianti, che possono trarre in inganno il lettore meno attento.

Allo scopo di migliorare la qualità del reporting degli RCT, nel 1996 nasceva Il CONSORT (CONSolidated Standards of Reporting Trials) Statement. Aggiornato nel 2010, è costituito da una checklist di 25 items e da un diagramma di flusso e rappresenta la linea guida di riferimento per gli autori che devono pubblicare un trial controllato e randomizzato [5] [6]

Il CONSORT è stato largamente adottato da 585 riviste scientifiche, oltre il 50% delle riviste inserite nella lista “Abridged Index Medicus” di PubMed. [8]

Un’ulteriore iniziativa finalizzata al miglioramento del reporting degli RCT, sviluppatasi dal gruppo di ricercatori del CONSORT, è EQUATOR network (Enhancing the Quality and Transparency of Health Research). Si tratta di una organizzazione costituita da ricercatori, editori di riviste mediche, peer reviewers ed altre figure, uniti dall’obiettivo di migliorare la qualità della ricerca. Il sito di EQUATOR network (<http://www.equator-network.org>) fornisce una serie di linee guida e pubblicazioni per aiutare i ricercatori nel reporting della ricerca. [9][10]

Il CONSORT Statement originario è basato sul classico disegno di studio a due gruppi paralleli. Nella realtà, però esistono diverse tipologie di trial che possono differire per il disegno dello studio, il tipo di intervento o il tipo di dati. Al fine di migliorare il reporting di queste altre tipologie di trial il CONSORT Statement è stato modificato ed esteso nel corso degli anni. [11]

La valutazione di trial che prevedono interventi di tipo non farmacologico come quelli sulla chirurgia, la riabilitazione o la psicoterapia evidenzia problematiche specifiche relative alla complessità dell’intervento, l’influenza dei professionisti che erogano l’assistenza, il livello di competenza del centro e la difficoltà di condurre studi in cieco. [12]

Per quest’ultima tipologia di studi, in seguito ad un “consensus meeting” formato da 33 esperti svoltosi a Parigi nel febbraio del 2006, il gruppo CONSORT ha sviluppato una specifica estensione pubblicata due anni dopo. [13]

Nel 2017 è stato pubblicato l’aggiornamento alla versione attuale composta da 25 item e 31 sub-item. [14]

Tra gli studi che hanno indagato in letteratura la qualità del reporting degli RCT in fisioterapia è da segnalare uno studio del 2014 che ha analizzato gli RCT indicizzati

su PEDro fino al 2011 per dimostrare se la qualità degli studi, misurata con la scala di PEDro (punteggio compreso tra 1 e 10) variasse all'interno dei diversi campi della fisioterapia. [15]

La ricerca ha dimostrato che la qualità del reporting in tutti gli ambiti della fisioterapia può essere migliorata, essendo i punteggi mediamente bassi, 5.2 punti in media per gli studi pubblicati tra il 2000 e il 2012 mettendo, però, in evidenza che la sottodisciplina con il punteggio medio più alto alla scala PEDro era la fisioterapia muscoloscheletrica mentre gli studi con minore score erano quelli in ambito sportivo.

Successivamente un altro studio del 2017 ha indagato la qualità metodologica e statistica del reporting in un campione di RCT, selezionati per randomizzazione, indicizzati su PEDro fino al 2017 etichettati come studi in ambito muscoloscheletrico. Per la valutazione hanno utilizzato la scala PEDro e 9 item del CONSORT statement relativi ad aspetti non presenti nella scala PEDro. [1]

I risultati sono sostanzialmente simili a quelli di studi precedenti per quanto riguarda la media dello score degli RCT, trovando che alcuni tra i fattori predittivi di un punteggio maggiore alla scala PEDro sono, ad esempio, l'indicazione specifica di un outcome primario, la pubblicazione in lingua inglese e la pubblicazione su una rivista che aderisce al CONSORT statement.

Questo studio non ha però indagato gli item del CONSORT Statement relativi alle sezioni "Introduzione" e "Discussione".

Obiettivi

L'obiettivo primario di questa tesi è indagare l'adeguatezza e la coerenza delle discussioni con i risultati ottenuti in un campione di trial clinici in fisioterapia muscoloscheletrica.

Gli obiettivi secondari sono la valutazione della qualità del reporting analizzando il grado di aderenza degli studi al CONSORT Statement e indagare quali caratteristiche degli RCT siano maggiormente predittive della qualità del reporting.

Materiali e metodi

Fonti di informazione e strategia di ricerca

La ricerca è stata effettuata online sulle banche dati di PEDro (<https://pedro.org.au>) e Medline attraverso il motore di ricerca Pubmed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>) restringendo l'indagine agli studi pubblicati nel periodo dal 2015 al 2020.

Su PEDro è stato utilizzato il modulo di ricerca avanzata inserendo i seguenti filtri:

- sottodisciplina: muscoloscheletrica
- tipo di studio: trial clinico
- pubblicato dal: 2015

Su Pubmed la ricerca è stata effettuata applicando la seguente stringa:

(musculoskeletal disorders OR musculoskeletal diseases OR musculoskeletal pain OR musculoskeletal abnormalities) AND (Physical therapy OR manual therapy OR manipulations OR exercise OR education)

Filtri inseriti: "Randomized Controlled Trial, English, Humans, from 2015/1/1 - 2020/12/31".

Criteri di selezione degli studi

Criteri di inclusione

RCT di fisioterapia muscoloscheletrica pubblicati come full-text in letteratura in lingua inglese tra il 2015 e il 2020.

Criteri di esclusione

Revisioni sistematiche, studi osservazionali, studi pilota, case reports, linee guida, editoriali, ogni altro studio che non rispetti le caratteristiche elencate nei criteri di inclusione.

Raccolta e selezione dei dati

Le citazioni ottenute dalla ricerca sono state analizzate con il software ENDNOTE ver. 20.0.1 categorizzando ogni studio per titolo, autore, rivista di pubblicazione, numero e anno di pubblicazione.

Si è proceduto alla selezione degli articoli attraverso uno screening per titolo e per abstract eliminando i duplicati e quelli che non rispettavano i criteri di inclusione.

Successivamente, individuati gli studi idonei per la randomizzazione, questi sono stati riversati in un foglio di Microsoft Excel ver.17.

Si è provveduto, utilizzando un foglio di calcolo per la randomizzazione senza ripetizione, ad estrarre una serie di numeri, selezionando così un campione di 50 articoli formato dagli RCT con numero corrispondente all'interno della griglia di Microsoft Excel.

Sintesi ed analisi dei dati

L'outcome primario è indagare l'adeguatezza e la coerenza delle discussioni con i risultati degli RCT selezionati. Per questo scopo si è verificata la presenza o meno, nella discussione degli studi, delle seguenti strategie distorsive e di enfaticizzazione, considerandoli come item di valutazione:

- a) utilizzo di indici relativi e non assoluti per outcome dicotomici;
- b) presentazione dei risultati unicamente o enfatizzando i risultati dell'analisi per sottogruppi;
- c) considerare soltanto la significatività statistica del dato senza confrontarlo con il valore di MCID o senza discuterne la rilevanza;
- d) non indicazione dei limiti dello studio;
- e) non discussione dei risultati alla luce dei costi e delle controindicazioni;
- f) non citazione di alcuna revisione, se esistente, di studi simili.

È stato assegnato, per ognuno degli item della discussione dello studio, il valore numerico "1" se la strategia distorsiva è stata utilizzata, "0" se non viene utilizzata.

In relazione all'outcome secondario, invece, per la valutazione della qualità del reporting degli studi è stata utilizzata la checklist del CONSORT Statement (vedi allegato 1) nella versione per gli studi non farmacologici (NPTs 2017).

La valutazione si è limitata agli item relativi alle sezioni "Risultati" (item 13-19) e "Discussione" (Item 20-22).

Per ogni RCT, è stato valutato il grado di aderenza ad ognuno degli item, indicando numericamente con "0" la non aderenza e con "1" l'aderenza alle indicazioni di reporting.

Si è proceduto ad effettuare l'elaborazione della statistica descrittiva dei dati, calcolando media (IC 95%) e deviazione standard per il punteggio raggiunto dagli studi alla valutazione delle strategie di enfattizzazione dei risultati nella discussione e per il punteggio relativo alla valutazione dell'aderenza agli item della check-list del CONSORT.

Inoltre, per ciascun item delle strategie di enfattizzazione è stata calcolata la frequenza assoluta e relativa (IC 95%) di presenza negli studi, analogamente sono state calcolate le frequenze assolute e relative (IC 95%) di aderenza degli studi a ciascun item della checklist del CONSORT.

Al fine di determinare quali caratteristiche degli RCT siano maggiormente predittive della qualità del reporting è stata realizzata, secondariamente, un'analisi di regressione lineare multivariata, con un approccio di tipo stepwise. È stata considerata come variabile dipendente, il punteggio alla checklist del CONSORT Statement e come variabili indipendenti (predittori), le seguenti:

- 1) l'adesione ufficiale della rivista di pubblicazione al CONSORT Statement indicando con "0" i trial pubblicati su riviste non aderenti e con "1" quelli pubblicati su riviste che aderiscono;
- 2) non registrazione dello studio "0", registrazione "1";
- 3) non finanziamento o non indicazione delle fonti "0", finanziamento "1";
- 4) non stima della numerosità del campione "0", stima "1";
- 5) non individuazione di un outcome primario "0", presenza outcome primario "1";
- 6) studio monocentrico "0", studio multicentrico "1";
- 7) numerosità del campione;
- 8) anno di pubblicazione.

Per la numerosità del campione è stata calcolata la media (IC 95%) e la deviazione standard mentre per l'anno di pubblicazione è stato calcolato il numero di studi, in valori assoluti e percentuali, per ciascun anno. Per ognuno degli altri predittori è stata calcolata la frequenza assoluta e relativa di presenza della caratteristica (valore "1" assegnato alla variabile).

Per l'analisi statistica è stato utilizzato il software IBM SPSS Statistics ver. 25.

Risultati

Mediante la ricerca nella banca dati di PEDro sono stati identificati 3112 articoli, attraverso la ricerca in MEDLINE sono stati identificati 3487 articoli per un totale di 6599 articoli. Individuati 3655 studi che rispettavano i criteri di inclusione, si è proceduto alla selezione per randomizzazione di un campione di 50 articoli (vedi allegato 2). Il processo di selezione degli studi è rappresentato nella figura 1.

Outcome primario

Dall'analisi statistica descrittiva per l'outcome primario è risultato che la media dei punteggi alla valutazione delle strategie di enfaticizzazione è pari a 2,46 (IC 95% 2,12-2,80) con una deviazione standard (DS) di 1,19. Il punteggio massimo ottenibile è 4.

Gli item a) "utilizzo di indici relativi e non assoluti per outcome dicotomici" e b) "presentazione dei risultati unicamente o enfaticizzando i risultati dell'analisi per sottogruppi" sono risultati non applicabili per la maggior parte degli studi valutati, per questo non sono stati considerati per il calcolo del punteggio finale.

I dati relativi al punteggio assegnato ai singoli studi sono riportati nella tabella 1.

I valori di frequenza assoluti e relativi (IC 95%) di utilizzo di ciascuna strategia di enfaticizzazione applicabile sono riportate nella tabella 2.

Nel 64% (IC 95% 49,2-77,1) degli RCT del campione viene considerata soltanto la significatività statistica del dato senza confrontarlo con il valore di MCID o senza discuterne la rilevanza, nel 82% (IC 95% 68,6-91,4) dei casi non vengono discussi i risultati alla luce dei costi e delle controindicazioni, nel 40% (IC 95% 26,4-54,8) non vi è adeguata indicazione dei limiti dello studio, mentre nel 60% (IC 95% 45,2-73,6) degli RCT non viene riportata alcuna citazione di revisione di studi simili.

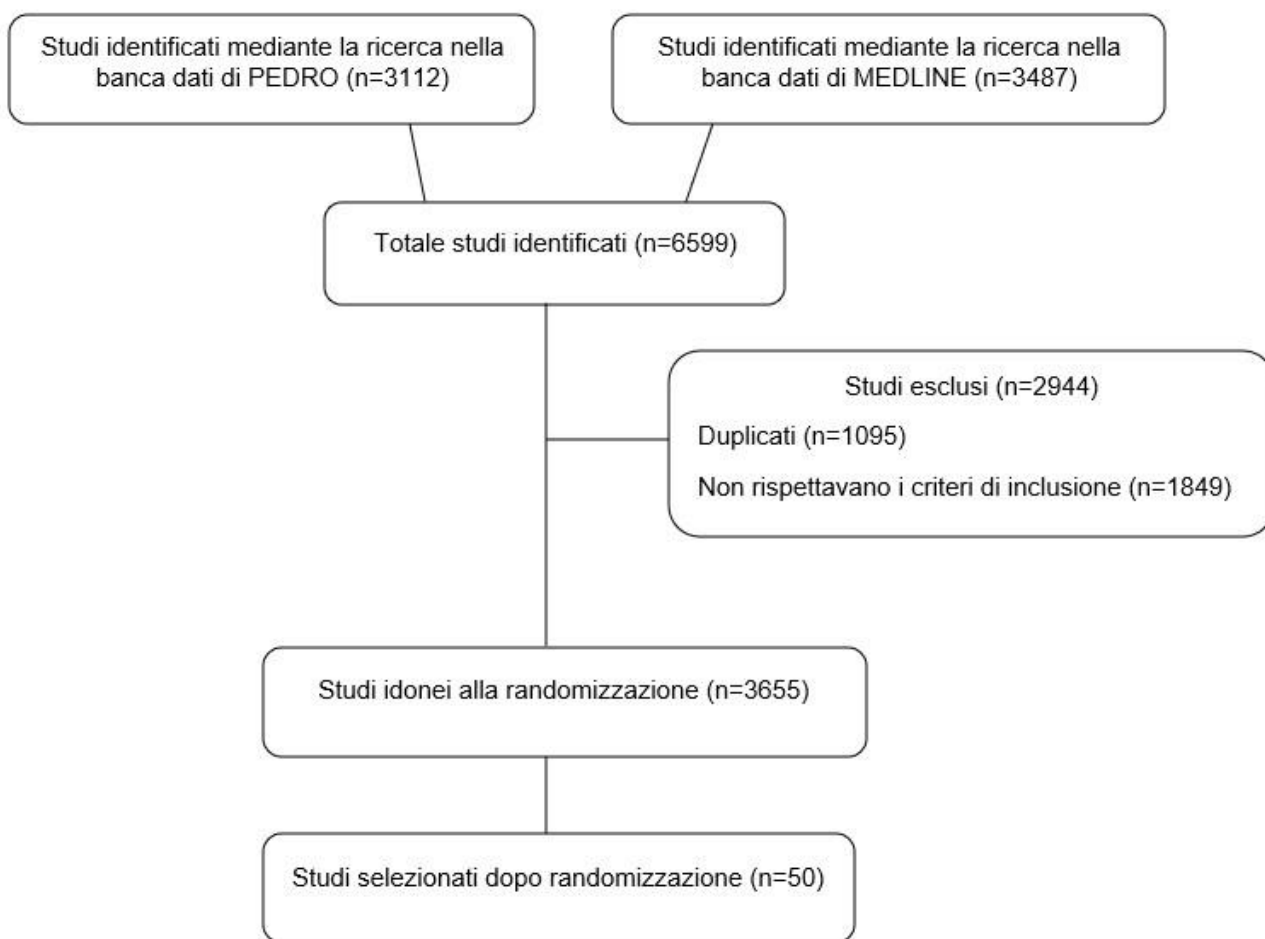


Figura 1. Flowchart di selezione degli studi

Autore, anno	Outcome Dicotomici *	Analisi Sottogruppi *	P-value vs MCID	Limiti studio	Costi e Controind.	Citazione Revisione	TOT
Rabini A, 2015	na	na	0	1	1	1	3
Ammendolia C, 2019	1	na	0	0	1	0	1
Horst R, 2017	na	na	1	0	1	0	2
Dundar U, 2015	na	na	1	0	1	1	3
Weissenfels A, 2019	na	na	1	0	1	0	2
Warby SA, 2018	1	na	0	0	0	0	0
Wallis JA, 2017	1	na	1	0	0	0	1
Valiente P, 2020	na	na	0	0	1	1	2
Uras C, 2019	na	na	1	0	1	1	3
Roos M, 2018	na	na	1	0	1	1	3
Rawat P, 2017	na	na	0	1	1	1	3
Pillastrini P, 2016	na	na	1	0	1	1	3
Peterson GE, 2015	na	na	1	0	1	1	3
Miyamoto GC, 2018	na	na	0	0	0	0	0
Jennings F, 2015	na	na	1	1	1	1	4
Hsieh RL, 2018	na	na	1	0	1	1	3
Hotta GH, 2020	na	na	0	0	1	0	1
Gausel AM, 2017	1	na	1	0	0	0	1
Esculier JF, 2018	na	na	1	1	1	1	4
Dunning JR, 2016	na	na	0	0	1	0	1
Nourbakhsh MR, 2016	na	na	0	1	1	0	2
Pooke TG, 2019	na	na	1	1	1	1	4
Ward L, 2018	na	na	1	0	0	1	2
Takla MKN, 2019	na	na	1	0	1	1	3
Mohammadimajd E, 2020	na	na	0	1	1	0	2
Kardouni JR, 2015	na	na	0	0	0	1	1
Kaka B, 2018	na	na	1	0	1	1	3
Dejaco B, 2017	na	na	0	0	1	1	2
Wolny T, 2019	na	na	1	0	1	0	2
Louw A, 2017	na	na	0	0	1	0	1
Analan PD, 2015	na	na	1	0	1	1	3
Shin HJ, 2020	na	na	1	0	1	1	3
Santos I, 2016	na	na	1	1	1	1	4
Demirel A, 2019	na	na	0	0	1	0	1
Holland CJ, 2020	na	na	1	0	1	1	3
Scott KL, 2018	na	na	1	0	1	1	3
Haider R, 2018	na	na	1	1	1	0	3
Aye T, 2017	na	na	1	1	1	1	4
Farajzadeh F, 2017	na	na	1	1	1	1	4
Rahane P, 2020	na	na	1	1	1	1	4
Fritz JM, 2017	na	na	0	1	0	1	2
Ahmad Z, 2019	na	na	1	1	1	1	4
Jagdhari BS, 2017	na	na	1	1	1	1	4
Arsh A, 2020	na	na	1	1	1	1	4
Vassão PG, 2020	na	na	1	1	1	0	3
Jones RK, 2015	na	na	1	1	1	1	4
Cepnija D, 2019	na	na	0	1	1	0	2
Ilves O, 2017	na	na	1	0	0	0	1
Solomons L, 2020	na	na	0	0	0	0	0
Noguera Y, 2019	na	na	0	1	1	0	2

Tabella 1: punteggio assegnato ai singoli studi alla valutazione delle strategie di enfattizzazione

* I valori indicati in colonna non sono stati conteggiati nel punteggio finale

Strategie di enfattizzazione	Valori assoluti	Percentuale (IC 95%)
Considerare soltanto la significatività statistica del dato senza confrontarlo con il valore di MCID	32	64 (49,2-77,1)
Non indicazione dei limiti dello studio	20	40 (26,4-54,8)
Non discussione dei risultati alla luce dei costi e delle controindicazioni	41	82 (68,6-91,4)
Non citazione di alcuna revisione, se esistente, di studi simili	30	60 (45,2-73,6)

Tabella 2: valori di frequenza assoluti e relativi di utilizzo di ciascuna strategia di enfattizzazione applicabile negli RCT del campione (N=50)

Outcome secondario

Dall'analisi statistica descrittiva per l'outcome secondario, è risultato che la media dei punteggi alla valutazione dell'aderenza degli studi alla checklist del CONSORT è pari a 6,14 (IC 95% 5,25-7,03) con una deviazione standard (DS) di 3,13. Il punteggio massimo ottenibile è 13.

Gli item 17b ("per gli outcome dicotomici è raccomandata la presentazione dell'efficacia dell'intervento sia con misure assolute, sia relative") e 18 ("risultati di tutte le altre analisi effettuate, incluse le analisi per sottogruppi e le analisi aggiustate, distinguendo le analisi predefinite da quelle esplorative") sono risultati non applicabili nella maggioranza dei casi, per questo non sono stati considerati per il calcolo del punteggio finale. I dati relativi al punteggio assegnato ai singoli studi sono riportati nella tabella 3.

Primo autore, anno	13a	13b	13c	13n	14a	14b	15	16	17a	17b*	18*	19	20	21	22	TOT
Rabini A, 2015	0	1	0	1	1	0	1	1	1	na	na	0	0	0	0	6
Ammendolia C, 2019	1	0	1	1	1	0	1	1	1	na	na	1	1	0	0	9
Horst R, 2017	1	1	0	1	1	0	0	1	0	na	na	0	1	0	0	6
Dundar U, 2015	0	0	0	1	1	0	1	1	0	na	na	1	1	0	0	6
Weissenfels A, 2019	1	1	0	1	1	0	1	1	1	na	na	0	1	0	0	8
Warby SA, 2018	1	1	0	1	0	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	11
Wallis JA, 2017	0	0	0	1	1	0	1	1	1	0	na	1	1	1	1	9
Valiente P, 2020	1	1	0	1	1	0	1	1	1	na	1	0	1	0	1	9
Uras C, 2019	1	0	0	1	1	0	1	0	0	na	na	0	1	0	0	5
Roos M, 2018	0	1	1	1	1	0	1	0	0	na	0	1	1	1	0	8
Rawat P, 2017	0	1	0	1	0	0	1	1	0	na	1	0	1	0	0	5
Pillastrini P, 2016	1	0	0	1	1	0	1	1	1	na	0	1	1	1	0	9
Peterson GE, 2015	0	1	0	1	1	0	1	1	0	na	1	0	1	1	1	8
Miyamoto GC, 2018	1	1	0	1	1	0	1	1	1	na	1	1	1	1	1	11
Jennings F, 2015	0	1	0	1	0	0	1	1	0	na	1	0	0	0	0	4
Hsieh RL, 2018	0	1	0	1	1	0	1	1	0	na	1	0	1	0	1	7
Hotta GH, 2020	1	1	1	1	1	0	1	1	1	na	1	1	1	1	1	12
Gausel AM, 2017	0	1	0	0	1	0	1	1	1	0	0	0	1	0	1	7
Esculier JF, 2018	0	1	0	1	1	0	1	1	1	na	1	1	0	0	0	7
Dunning JR, 2016	1	0	0	1	1	0	1	1	1	na	na	0	1	1	1	9
Nourbakhsh MR, 2016	0	0	0	1	1	0	1	0	0	na	1	0	0	0	0	3
Pooke TG, 2019	0	1	0	0	1	0	1	1	1	na	1	1	0	0	0	6
Ward L, 2018	0	1	0	1	1	0	1	1	1	na	na	1	1	1	1	10
Takla MKN, 2019	0	0	0	1	1	0	1	1	1	na	1	1	1	0	0	7
Mohammadimajid E, 2020	0	1	0	1	1	0	1	1	1	na	1	1	1	0	0	8
Kardouni JR, 2015	1	1	0	1	1	0	1	1	1	na	1	0	1	1	1	10
Kaka B, 2018	0	0	0	1	1	0	1	1	0	na	1	1	0	0	0	5
Dejaco B, 2017	1	1	0	1	0	0	1	1	1	na	1	0	1	0	0	7
Wolny T, 2019	1	0	0	1	1	0	1	1	1	na	na	0	1	0	0	7
Louw A, 2017	0	1	0	1	0	0	0	1	0	na	na	0	1	0	1	5
Analan PD, 2015	0	0	0	0	0	0	0	0	0	na	na	0	1	0	0	1
Shin HJ, 2020	1	1	0	1	1	0	1	1	1	na	na	0	1	0	0	8
Santos I, 2016	0	0	0	1	1	0	0	0	1	na	na	0	1	0	0	4
Demirel A, 2019	0	1	0	1	0	0	0	0	0	na	na	0	1	0	0	3
Holland CJ, 2020	0	1	0	1	1	0	1	1	0	na	na	0	1	1	1	8
Scott KL, 2018	0	1	0	1	0	0	0	1	0	na	na	0	0	1	1	5
Haider R, 2018	0	1	0	1	1	0	1	1	0	na	na	0	0	0	0	5
Aye T, 2017	0	0	0	0	0	0	0	1	0	na	0	0	1	0	0	2
Farajzadeh F, 2017	0	0	0	1	0	0	0	0	0	na	na	0	0	0	0	1
Rahane P, 2020	0	0	0	1	0	0	0	0	0	na	na	0	0	0	0	1
Fritz JM, 2017	0	1	0	1	1	0	0	0	1	na	na	0	0	1	0	5
Ahmad Z, 2019	0	0	0	1	1	0	0	0	0	na	na	0	0	0	0	2
Jagdhari BS, 2017	0	0	0	1	0	0	0	0	0	na	na	0	0	0	0	1
Arsh A, 2020	0	0	0	0	1	0	0	0	0	na	na	0	0	0	0	1
Vassão PG, 2020	0	0	0	1	0	0	0	0	0	na	na	0	0	0	0	1
Jones RK, 2015	0	0	0	1	0	0	0	0	1	na	0	0	0	0	0	2
Cepnija D, 2019	1	1	0	1	1	0	0	0	0	na	na	0	0	0	0	4
Ilves O, 2017	0	1	0	1	1	1	1	1	1	na	na	1	1	0	1	10
Solomons L, 2020	1	1	0	1	1	1	1	1	1	na	1	1	1	1	1	12
Noguera Y, 2019	1	0	0	1	0	0	1	1	1	na	na	0	1	1	0	7

Tabella 3: Punteggio assegnato ai singoli studi agli item della checklist CONSORT (NPTs 2017)

* I valori indicati in colonna non sono stati conteggiati nel punteggio finale

Le frequenze assolute e relative dell'aderenza degli RCT a ciascun item applicabile della check-list del CONSORT sono riportate nella tabella 4.

L'analisi di regressione lineare multivariata ha rivelato che l'individuazione dell'outcome primario all'interno dello studio e la numerosità campionaria sono associati con il punteggio alla checklist del CONSORT.

Uno studio che abbia indicato un outcome primario presenta mediamente un punteggio di 4,01 punti maggiore allo score del CONSORT rispetto a uno studio che non l'abbia indicato, a parità di numerosità campionaria. Per ogni unità campionaria in più, presente nello studio, in media il punteggio aumenta di 0,016.

Non risulta un'associazione statisticamente significativa tra gli altri predittori del modello e il punteggio alla check-list del CONSORT.

I risultati dell'analisi multivariata sono riportati nella tabella 5.

Item della checklist CONSORT (NPTs 2017)	Valori assoluti	Percentuale (IC 95%)
13a	17	34 (21,2-48,8)
13b	29	58 (43,2-71,8)
13c	3	6 (1,3-16,5)
13N	45	90 (78,2-96,7)
14a	35	70 (55,4-82,1)
14b	3	6 (1,3-16,5)
15	34	68 (53,3-80,5)
16	35	70 (55,4-82,1)
17a	26	52 (37,4-66,3)
19	16	32 (19,5-46,7)
20	33	66 (51,2-78,8)
21	15	30 (17,9-44,6)
22	16	32 (19,5-46,7)

Tabella 4: valori di frequenza assolute e relativi di aderenza a ciascun item applicabile della checklist CONSORT negli RCT del campione (N=50)

Variabile dipendente: punteggio alla checklist CONSORT

IC 95,0% per β

Modello	β	Errore standard	t	p-value	Limite inferiore	Limite superiore
Costante	2,452	,678	3,617	,001	1,088	3,816
Outcome primario	4,014	,679	5,908	,000	2,647	5,380
Numerosità campione	,016	,006	2,576	,013	,003	,028

Tabella 5. Analisi di regressione lineare multivariata

I dati relativi alle caratteristiche degli RCT utilizzate come predittori del punteggio alla checklist CONSORT sono riportati nella tabella 6.

Per la numerosità campionaria risulta una media di 70,6 (55,39-85,81 - IC 95%) con DS di 53,53.

Il numero di studi, in valori assoluti e percentuali, per ciascun anno di pubblicazione e i valori di frequenza assoluta e relativa di presenza della caratteristica (valore "1" assegnato alla variabile) per ognuno degli altri predittori sono riportati nelle tabelle 7 e 8 rispettivamente.

Primo autore, anno	Consort Endorsment	Registrazione	Funding	Stima campione	Outcome primario	Uni-multic.	Nr. campione	Anno pubb.
Rabini A, 2015	0	0	0	1	1	0	50	2015
Ammendolia C, 2019	1	1	1	1	1	0	104	2019
Horst R, 2017	0	0	0	0	0	0	72	2017
Dundar U, 2015	0	0	0	0	0	0	76	2015
Weissenfels A, 2019	0	1	1	1	1	1	110	2019
Warby SA, 2018	0	1	1	1	1	0	41	2018
Wallis JA, 2017	1	1	1	1	1	0	46	2017
Valiente-Castrillo P, 2020	0	1	0	1	1	0	62	2020
Uras C, 2019	0	0	1	1	1	0	63	2019
Roos M, 2018	0	0	0	0	1	0	30	2018
Rawat P, 2017	1	1	0	1	0	0	42	2016
Pillastrini P, 2016	1	1	0	1	1	0	93	2016
Peterson GE, 2015	1	1	1	1	0	1	216	2015
Miyamoto GC, 2018	0	1	1	1	1	0	295	2018
Jennings F, 2015	0	1	0	1	1	0	70	2015
Hsieh RL, 2018	0	1	1	1	1	0	52	2018
Hotta GH, 2020	0	1	1	1	1	0	60	2020
Gausel AM, 2017	1	1	1	0	1	0	56	2017
Esculier JF, 2018	0	1	1	1	1	0	69	2018
Dunning JR, 2016	1	1	0	1	1	0	110	2016
Nourbakhsh MR, 2016	1	0	0	1	1	0	30	2016
Pooke TG, 2019	0	0	1	1	1	0	61	2019
Ward L, 2018	1	1	0	0	1	0	26	2018
Takla MKN, 2019	0	1	0	1	1	0	120	2019
Mohammadimajd E, 2020	1	0	1	0	1	0	30	2020
Kardouni JR, 2015	1	0	1	1	1	0	52	2015
Kaka B, 2018	0	1	1	1	1	0	89	2018
Dejaco B, 2017	0	1	0	1	1	0	36	2017
Wolny T, 2019	0	1	0	1	1	1	122	2019
Louw A, 2017	0	1	1	1	0	1	62	2017
Analan PD, 2015	1	0	0	0	0	0	22	2015
Shin HJ, 2020	0	1	0	1	1	0	38	2020
Santos I, 2016	0	0	0	0	1	0	38	2016
Demirel A, 2019	1	0	0	1	0	0	80	2019
Holland CJ, 2020	0	0	0	0	0	0	48	2020
Scott KL, 2018	0	0	0	0	1	0	23	2018
Haider R, 2018	1	0	0	1	0	0	40	2018
Aye T, 2017	0	0	0	0	0	0	13	2017
Farajzadeh F, 2017	0	1	0	0	0	0	30	2017
Rahane P, 2020	0	0	1	0	0	0	40	2020
Fritz JM, 2017	1	1	1	0	0	0	220	2017
Ahmad Z, 2019	0	0	0	0	0	0	30	2019
Jagdhari BS, 2017	0	0	0	0	0	0	46	2017
Arsh A, 2020	1	0	0	0	0	1	37	2020
Vassão PG, 2020	0	1	1	1	0	0	34	2020
Jones RK, 2015	0	1	1	0	0	0	82	2015
Cepnija D, 2019	1	1	1	1	1	0	80	2019
Ilves O, 2017	1	1	1	1	1	1	98	2017
Solomons L, 2020	1	1	1	1	1	1	52	2020
Noguera-Iturbe Y, 2019	0	1	1	1	1	1	134	2019

Tabella 6: Caratteristiche degli RCT utilizzate come predittori del punteggio alla checklist CONSORT

Anno di pubblicazione	Valori assoluti	%
2015	7	14
2016	6	12
2017	9	18
2018	9	18
2019	10	20
2020	9	18
TOT	50	100

Tabella 7. Frequenze assolute e relative degli RCT pubblicati per ciascun anno.

Predittori	Valori assoluti	Percentuale (IC 95%)
Adesione della rivista di pubblicazione al CONSORT	19	38 (24,7-52,8)
Registrazione dello studio	30	60 (45,2-73,6)
Studio finanziato	24	48 (33,7-62,6)
Stima numerosità del campione	32	64 (49,2-77,1)
Individuazione dell'outcome primario	32	64 (49,2-77,1)
Studio multicentrico	8	16 (7,3-29,7)

Tabella 8. Frequenze assolute e relative di presenza dei predittori (valore "1" assegnato alla variabile) negli RCT del campione (n=50)

Discussione

Dai risultati di questo studio si evince che la maggior parte degli autori, nel campione di studi in esame, utilizza delle strategie distorsive per enfatizzare i risultati ottenuti nei loro trial clinici.

La strategia di enfattizzazione più utilizzata, nel 82% dei casi, è quella di non discutere i risultati alla luce dei costi e delle controindicazioni. Nel 64% degli studi, invece, viene considerata soltanto la significatività statistica del dato senza confrontarlo con il valore di MCID o senza discuterne la rilevanza, nel 60% degli articoli non viene citata alcuna revisione (se esistente) di studi simili. L'unica strategia in controtendenza è la non indicazione dei limiti dello studio che si ritrova solo nel 40% degli RCT.

Dallo score medio ottenuto dagli studi alle strategie di enfattizzazione, 2,46 punti su 4 (DS=1,19), si può dedurre che gli autori, mediamente, utilizzano due o più strategie distorsive. Questo può essere interpretato come indice di uno scarso livello di trasparenza nella discussione degli RCT.

Anche per quanto riguarda gli obiettivi secondari della nostra ricerca, è emerso che, nel campione di studi analizzato, lo score finale alla checklist del CONSORT è di 6,14 punti su 13 (DS=3,13), indicando che mediamente la qualità del reporting dei risultati e della discussione negli RCT è di scarsa qualità.

L'analisi di regressione lineare multivariata ha evidenziato che le caratteristiche degli RCT che sono significativamente correlate con la qualità del reporting, sono l'indicazione di un outcome primario e la numerosità del campione.

Questo studio, da quanto ci risulta, è il primo ad indagare l'adeguatezza e la coerenza delle discussioni con i risultati ottenuti nei trial clinici in fisioterapia muscoloscheletrica. L'oggetto primario di indagine della nostra ricerca riguarda un aspetto particolare del reporting dei trial clinici ma di grande rilevanza perché la discussione dei risultati è una parte di cruciale importanza all'interno di un articolo scientifico. La discussione è spesso piena di retorica a supporto dei risultati trovati dagli autori dello studio, con il rischio di fornire al lettore un'interpretazione distorta causando un potenziale impatto negativo sulla pratica clinica. [5] [16]

Quanto emerge dai nostri dati, è in linea con quanto rilevato da altri studi che hanno indagato la qualità del reporting nell'ambito della fisioterapia muscoloscheletrica, nell'ambito della riabilitazione e della ricerca medica in generale. [1][17][18]

Limiti dello studio

Il nostro studio presenta, tuttavia, varie limitazioni. La ricerca e l'analisi degli articoli è stata condotta da un unico valutatore con scarsa esperienza e senza la possibilità di risolvere eventuali controversie di interpretazione mediante il confronto con altri revisori più esperti, per questo è probabile che, in alcuni casi, sia stato attribuito un punteggio non corretto agli item delle strategie di enfaticizzazione e della checklist CONSORT.

Inoltre, il campione di studi analizzato è ridotto e la strategia utilizzata per la ricerca degli studi su Pubmed potrebbe essere stata non sufficientemente esaustiva. Considerato, però, l'elevato numero di articoli rinvenuti e l'affidabilità di PEDro come database per la ricerca di RCT in ambito fisioterapico, si potrebbe, verosimilmente, considerare la quantità di studi individuati rappresentativa dell'insieme delle pubblicazioni presenti in letteratura. [2][19]

È probabile che esistano altre strategie di enfaticizzazione che non sono state valutate nel nostro studio. La checklist del CONSORT non è stata pensata, in origine, come strumento di critical appraisal, nonostante venga usata per questa finalità in numerosi studi. [5]

Inoltre, alcuni item delle strategie di enfaticizzazione e della checklist CONSORT sono risultati non applicabili nella maggior parte degli studi, causando una parziale perdita di informazione.

Dall'analisi di regressione lineare multivariata si evince un effetto significativo sul punteggio alla checklist del CONSORT, esclusivamente dell'outcome primario e della numerosità del campione. Questo potrebbe dipendere dall'utilizzo parziale della checklist CONSORT, avendo limitato l'analisi soltanto alle sezioni dei risultati e della discussione. È inoltre probabile che con un campione più ampio sarebbe potuto emergere un effetto significativo anche delle altre caratteristiche predittive.

Conclusioni

Dai dati del nostro studio si può dedurre che la qualità del reporting dei risultati nella discussione dei trial clinici in fisioterapia muscoloscheletrica non è ottimale.

È frequente l'uso di strategie distorsive di enfaticizzazione da parte degli autori e il livello di aderenza alla checklist del CONSORT Statement è spesso insufficiente.

Emerge, pertanto, la necessità di aumentare il livello di trasparenza e favorire un utilizzo appropriato delle linee guida nel reporting dei trial clinici.

Per la ricerca futura sarebbe opportuno condurre studi con un campione più ampio, indagando l'esistenza di altre strategie di enfaticizzazione dei risultati nella discussione degli articoli ed estendendo l'analisi ai trial clinici relativi ad altri ambiti della fisioterapia oltre a quello muscoloscheletrico.

Key points

- La maggior parte degli autori utilizza strategie distorsive di enfaticizzazione dei risultati nella discussione dei trial clinici
- Il grado di aderenza alla checklist del CONSORT Statement nella maggior parte degli studi è scarso
- È necessario aumentare il livello di trasparenza nel reporting dei trial clinici in fisioterapia muscoloscheletrica

Bibliografia

- [1] Gonzalez GZ, Moseley AM, Maher CG, Nascimento DP, Costa LDCM, Costa LO. Methodologic Quality and Statistical Reporting of Physical Therapy Randomized Controlled Trials Relevant to Musculoskeletal Conditions. *Arch Phys Med Rehabil*. 2018 Jan;99(1):129-136. doi: 10.1016/j.apmr.2017.08.485. Epub 2017 Sep 28. PMID: 28962828.
- [2] Kamper SJ, Moseley AM, Herbert RD, et al 15 years of tracking physiotherapy evidence on PEDro, where are we now? *British Journal of Sports Medicine* 2015;49:907-909.
- [3] Jesus TS, Gianola S, Castellini G, Colquhoun H, Brooks D. Evolving Trends in Physiotherapy Research Publications between 1995 and 2015. *Physiother Can*. 2020 Spring;72(2):122-131. doi: 10.3138/ptc-2018-0065. PMID: 32494096; PMCID: PMC7238935.
- [4] Begg C, Cho M, Eastwood S, Horton R, Moher D, Olkin I, Pitkin R, Rennie D, Schulz KF, Simel D, Stroup DF. Improving the quality of reporting of randomized controlled trials. The CONSORT statement. *JAMA*. 1996 Aug 28;276(8):637-9. doi: 10.1001/jama.276.8.637. PMID: 8773637.
- [5] CONSORT 2010 Explanation and Elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials David Moher,¹ Sally Hopewell,² Kenneth F Schulz,³ Victor Montori,⁴ Peter C Gøtzsche,⁵ P J Devereaux,⁶ Diana Elbourne,⁷ Matthias Egger,⁸ Douglas G Altman²
- [6] Chiu K, Grundy Q, Bero L. 'Spin' in published biomedical literature: A methodological systematic review. *PLoS Biol*. 2017;15(9):e2002173. Published 2017 Sep 11. doi:10.1371/journal.pbio.2002173
- [7] Boutron I, Dutton S, Ravaud P, Altman DG. Reporting and interpretation of randomized controlled trials with statistically nonsignificant results for primary outcomes. *JAMA*. 2010 May 26;303(20):2058-64. doi: 10.1001/jama.2010.651. PMID: 20501928.
- [8] Vassar M, Jellison S, Wendelbo H, Wayant C, Gray H, Bibens M. Using the CONSORT statement to evaluate the completeness of reporting of addiction

randomised trials: a cross-sectional review. *BMJ Open*. 2019;9(9):e032024. Published 2019 Sep 6. doi:10.1136/bmjopen-2019-032024

[9] Pandis N, Fedorowicz Z. The international EQUATOR network: enhancing the quality and transparency of health care research. *J Appl Oral Sci*. 2011;19(5):0. doi:10.1590/s1678-77572011000500001

[10] Altman DG, Simera I. A history of the evolution of guidelines for reporting medical research: the long road to the EQUATOR Network. *J R Soc Med*. 2016;109(2):67-77. doi:10.1177/0141076815625599

[11] <http://www.consort-statement.org/extensions>

[12] CIT. Boutron I, Altman DG, Moher D, Schulz KF, Ravaud P; CONSORT NPT Group. CONSORT Statement for Randomized Trials of Nonpharmacologic Treatments: A 2017 Update and a CONSORT Extension for Nonpharmacologic Trial Abstracts. *Ann Intern Med*. 2017 Jul 4;167(1):40-47. doi: 10.7326/M17-0046. Epub 2017 Jun 20. PMID: 28630973.

[13] Boutron I, Moher D, Altman DG, Schulz KF, Ravaud P; CONSORT Group. Extending the CONSORT statement to randomized trials of nonpharmacologic treatment: explanation and elaboration. *Ann Intern Med*. 2008 Feb 19;148(4):295-309. doi: 10.7326/0003-4819-148-4-200802190-00008. PMID: 18283207.

[14] Boutron I, Altman DG, Moher D, Schulz KF, Ravaud P; CONSORT NPT Group. CONSORT Statement for Randomized Trials of Nonpharmacologic Treatments: A 2017 Update and a CONSORT Extension for Nonpharmacologic Trial Abstracts. *Ann Intern Med*. 2017 Jul 4;167(1):40-47. doi: 10.7326/M17-0046. Epub 2017 Jun 20. PMID: 28630973.

[15] Moseley AM, Elkins MR, Janer-Duncan L, Hush JM. The Quality of Reports of Randomized Controlled Trials Varies between Subdisciplines of Physiotherapy. *Physiother Can*. 2014 Winter;66(1):36-43. doi: 10.3138/ptc.2012-68. PMID: 24719507; PMCID: PMC3941123.

[16] Horton R. The rhetoric of research. *BMJ*. 1995 Apr 15;310(6985):985-7. doi: 10.1136/bmj.310.6985.985. PMID: 7728037; PMCID: PMC2549363.

[17] Chan L, Heinemann AW, Roberts J. Republication of: Elevating the quality of disability and rehabilitation research: Mandatory use of the reporting guidelines. *J Neuroeng Rehabil*. 2015 Aug 1;12:62. doi: 10.1186/s12984-015-0041-5. PMID: 26231048; PMCID: PMC4522130.

[18] Turner L, Shamseer L, Altman DG, et al. Consolidated standards of reporting trials (CONSORT) and the completeness of reporting of randomised controlled trials (RCTs) published in medical journals. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;11(11):MR000030. Published 2012 Nov 14. doi:10.1002/14651858.MR000030.pub2

[19] Michaleff ZA, Costa LO, Moseley AM, Maher CG, Elkins MR, Herbert RD, Sherrington C. CENTRAL, PEDro, PubMed, and EMBASE are the most comprehensive databases indexing randomized controlled trials of physical therapy interventions. *Phys Ther*. 2011 Feb;91(2):190-7. doi: 10.2522/ptj.20100116. Epub 2010 Dec 9. PMID: 21148259.

Allegato 1

2017 CONSORT checklist (item 13-22) of information to include when reporting a randomized trial assessing nonpharmacologic treatments (NPTs)*.

Results			
Participant flow (a diagram is strongly recommended)	13a	For each group, the numbers of participants who were randomly assigned, received intended treatment, and were analyzed for the primary outcome	The number of care providers or centers performing the intervention in each group and the number of patients treated by each care provider or in each center
	13b	For each group, losses and exclusions after randomization, together with reasons	
	13c		<i>For each group, the delay between randomization and the initiation of the intervention</i>
	new		Details of the experimental treatment and comparator as they were implemented
Recruitment	14a	Dates defining the periods of recruitment and follow-up	
	14b	Why the trial ended or was stopped	
Baseline data	15	A table showing baseline demographic and clinical characteristics for each group	When applicable, a description of care providers (case volume, qualification, expertise, etc.) and centers (volume) in each group.
Numbers analyzed	16	For each group, number of participants (denominator) included in each analysis and whether the analysis was by original assigned groups	
Outcomes and estimation	17a	For each primary and secondary outcome, results for each group, and the estimated effect size and its precision (such as 95% confidence interval)	
	17b	For binary outcomes, presentation of both absolute and relative effect sizes is recommended	
Ancillary analyses	18	Results of any other analyses performed, including subgroup analyses and adjusted analyses, distinguishing pre-specified from exploratory	
Harms	19	All important harms or unintended effects in each group (for specific guidance see CONSORT for harms)	
Discussion			
Limitations	20	Trial limitations, addressing sources of potential bias, imprecision, and, if relevant, multiplicity of analyses	In addition, take into account the choice of the comparator, lack of or partial blinding, and unequal expertise of care providers or centers in each group
Generalizability	21	Generalizability (external validity, applicability) of the trial findings	Generalizability (external validity) of the trial findings according to the intervention, comparators, patients, and care providers and centers involved in the trial
Interpretation	22	Interpretation consistent with results, balancing benefits and harms, and considering other relevant evidence	

*Additions or modifications to the 2010 CONSORT checklist. CONSORT = Consolidated Standards of Reporting Trials

Allegato 2

Lista articoli analizzati

1. Rabini A, de Sire A, Marzetti E, Gimigliano R, Ferriero G, Piazzini DB, et al. Effects of focal muscle vibration on physical functioning in patients with knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine* 2015 Oct;51(5):513-520. 2015.
2. Ammendolia C, Cote P, Rampersaud YR, Southerst D, Schneider M, Ahmed A, et al. Effect of active TENS versus de-tuned TENS on walking capacity in patients with lumbar spinal stenosis: a randomized controlled trial. *Chiropractic & Manual Therapies* 2019 Jun 19;27(24):Epub. 2019.
3. Horst R, Maicki T, Trabka R, Albrecht S, Schmidt K, Metel S, et al. Activity- versus structural-oriented treatment approach for frozen shoulder: a randomized controlled trial *Clinical Rehabilitation* 2017 May;31(5):686-695. 2017.
4. Dundar U, Turkmen U, Toktas H, Solak O, Ulasli AM. Effect of high-intensity laser therapy in the management of myofascial pain syndrome of the trapezius: a double-blind, placebo-controlled study. *Lasers in Medical Science* 2015 Jan;30(1):325-332. 2015.
5. Weissenfels A, Wirtz N, Dormann U, Kleinoder H, Donath L, Kohl M, et al. Comparison of whole-body electromyostimulation versus recognized back-strengthening exercise training on chronic nonspecific low back pain: a randomized controlled study. *BioMed Research International* 2019;(5745409):Epub. 2019.
6. Warby SA, Ford JJ, Hahne AJ, Watson L, Balster S, Lenssen R, et al. Comparison of 2 exercise rehabilitation programs for multidirectional instability of the glenohumeral joint: a randomized controlled trial. *The American Journal of Sports Medicine* 2018 Jan;46(1):87-97. 2018.
7. Wallis JA, Webster KE, Levinger P, Singh PJ, Fong C, Taylor NF. A walking program for people with severe knee osteoarthritis did not reduce pain but may have benefits for cardiovascular health: a phase II randomised controlled trial. *Osteoarthritis and Cartilage* 2017 Dec;25(12):1969-1979. 2017.
8. Valiente-Castrillo P, Martin-Pintado-Zugasti A, Calvo-Lobo C, Beltran-Alacreu H, Fernandez-Carnero J. Effects of pain neuroscience education and dry needling for the management of patients with chronic myofascial neck pain: a randomized clinical trial. *Acupuncture in Medicine* 2020 May 5:Epub ahead of print. 2020.

9. Uras C, Mastroeni S, Tabolli S, Masini C, Pallotta S, Teofoli P, et al. A comparison between two educational methods in the rehabilitation of the microstomia in systemic sclerosis: a randomized controlled trial *Clinical Rehabilitation* 2019 Nov;33(11):1747-1756. 2019.
10. Roos M, Roy JS. Effect of a rehabilitation program on performance-related musculoskeletal disorders in student and professional orchestral musicians: a randomized controlled trial *Clinical Rehabilitation* 2018 Dec;32(12):1656-1665. 2018.
11. Rawat P, Eapen C, Seema KP. Effect of rotator cuff strengthening as an adjunct to standard care in subjects with adhesive capsulitis: a randomized controlled trial. *Journal of Hand Therapy* 2017 Jul-Sep;30(3):235-241. 2017.
12. Pillastrini P, de Lima e Sa Resende F, Banchelli F, Burioli A, di Ciaccio E, Guccione AA, et al. Effectiveness of global postural reeducation in patients with chronic nonspecific neck pain: a randomized controlled trial. *Physical Therapy* 2016 Sep;96(9):1408-1416. 2016.
13. Peterson GE, Landen Ludvigsson MH, O'Leary SP, Dederling AM, Wallman T, Jonsson MIN, et al. The effect of 3 different exercise approaches on neck muscle endurance, kinesiophobia, exercise compliance, and patient satisfaction in chronic whiplash *Journal of Manipulative and Physiological Therapeutics* 2015 Sep;38(7):465-476. 2015.
14. Miyamoto GC, Franco KFM, van Dongen JM, dos Santos Franco YR, de Oliveira NTB, Amaral DDV, et al. Different doses of Pilates-based exercise therapy for chronic low back pain: a randomised controlled trial with economic evaluation *British Journal of Sports Medicine* 2018 Jul;52(13):859-868. 2018.
15. Jennings F, Oliveira HA, de Souza MC, Cruz VG, Natour J. Effects of aerobic training in patients with ankylosing spondylitis. *The Journal of Rheumatology* 2015 Dec;42(12):2347-2353. 2015.
16. Hsieh RL, Peng HL, Lee WC. Short-term effects of customized arch support insoles on symptomatic flexible flatfoot in children: a randomized controlled trial. *Medicine* 2018 May;97(20):e10655. 2018.
17. Hotta GH, Gomes de Assis Couto A, Cools AM, McQuade KJ, Siriani de Oliveira A. Effects of adding scapular stabilization exercises to a periscapular strengthening exercise program in patients with subacromial pain syndrome: a randomized controlled trial *Musculoskeletal Science & Practice* 2020 Oct;49:102171. 2020.

18. Gausel AM, Kjaermann I, Malmqvist S, Andersen K, Dalen I, Larsen JP, et al. Chiropractic management of dominating one-sided pelvic girdle pain in pregnant women; a randomized controlled trial. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2017 Sep 29;17(331):Epub. 2017.
19. Esculier JF, Bouyer LJ, Dubois B, Fremont P, Moore L, McFadyen B, et al. Is combining gait retraining or an exercise programme with education better than education alone in treating runners with patellofemoral pain? A randomised clinical trial *British Journal of Sports Medicine* 2018 May;52(10):659-666. 2018.
20. Dunning JR, Butts R, Mourad F, Young I, Fernandez-de-las Penas C, Hagins M, et al. Upper cervical and upper thoracic manipulation versus mobilization and exercise in patients with cervicogenic headache: a multi-center randomized clinical trial. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2016 Feb 6;17(64):Epub. 2016.
21. Nourbakhsh MR, Bell TJ, Martin JB, Arab AM. The effects of oscillatory biofield therapy on pain and functional limitations associated with carpal tunnel syndrome: randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Journal of Alternative & Complementary Medicine* 2016 Nov;22(11):911-920. 2016.
22. Pooke TG, Mahmud DDR, Sin YP, Saini SBM, Ahmad RS, Singh H. The relationship between structural and clinical changes in seated combined extension-compression and transverse load (ECTL) traction in increasing cervical lordosis: a randomised controlled trial. *Journal of Musculoskeletal Research* 2019 Sep-Dec;22(3-4):1950006. 2019.
23. Ward L, Stebbings S, Athens J, Cherkin D, Baxter GD. Yoga for the management of pain and sleep in rheumatoid arthritis: a pilot randomized controlled trial. *Musculoskeletal Care* 2018 Mar;16(1):39-47. 2018.
24. Takla MKN, Rezk SSR. Clinical effectiveness of multi-wavelength photobiomodulation therapy as an adjunct to extracorporeal shock wave therapy in the management of plantar fasciitis: a randomized controlled trial. *Lasers in Medical Science* 2019 Apr;34(3):583-593. 2019.
25. Mohammadimajd E, Lotfinia I, Salahzadeh Z, Aghazadeh N, Noras P, Ghaderi F, et al. Comparison of lumbar segmental stabilization and general exercises on clinical and radiologic criteria in grade-I spondylolisthesis patients: a double-blind randomized controlled trial. *Physiotherapy Research International* 2020 Jul;25(3):e1843. 2020.

26. Kardouni JR, Pidcoe PE, Shaffer SW, Finucane SD, Cheatham SA, Sousa CO, et al. Thoracic spine manipulation in individuals with subacromial impingement syndrome does not immediately alter thoracic spine kinematics, thoracic excursion, or scapular kinematics: a randomized controlled trial *The Journal of Orthopaedic and Sports Physical Therapy* 2015 Jul;45(7):527-538. 2015.
27. Kaka B, Ogwumike OO, Adeniyi AF, Maharaj SS, Ogunlade SO, Bello B. Effectiveness of neck stabilisation and dynamic exercises on pain intensity, depression and anxiety among patients with non-specific neck pain: a randomised controlled trial *Scandinavian Journal of Pain* 2018 Apr;18(2):321-331. 2018.
28. DeJaco B, Habets B, van Loon C, van Grinsven S, van Cingel R. Eccentric versus conventional exercise therapy in patients with rotator cuff tendinopathy: a randomized, single blinded, clinical trial. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy* 2017 Jul;25(7):2051-2059. 2017.
29. Wolny T, Linek P. Is manual therapy based on neurodynamic techniques effective in the treatment of carpal tunnel syndrome? A randomized controlled trial *Clinical Rehabilitation* 2019 Mar;33(3):408-417. 2019.
30. Louw A, Farrell K, Landers M, Barclay M, Goodman E, Gillund J, et al. The effect of manual therapy and neuroplasticity education on chronic low back pain: a randomized clinical trial. *The Journal of Manual & Manipulative Therapy* 2017;25(5):227-234. 2017.
31. Analan PD, Leblebici B, Adam M. Effects of therapeutic ultrasound and exercise on pain, function, and isokinetic shoulder rotator strength of patients with rotator cuff disease. *Journal of Physical Therapy Science* 2015 Oct;27(10):3113-3117. 2015.
32. Shin HJ, Kim SH, Jung HJ, Cho HY, Hahm SC. Manipulative therapy plus ankle therapeutic exercises for adolescent baseball players with chronic ankle instability: a single-blinded randomized controlled trial. *International Journal of Environmental Research & Public Health* 2020 Jul;17(14):4997. 2020.
33. Santos I, Cantista P, Vasconcelos C, Amado J. Balneotherapy and rheumatoid arthritis: a randomized control trial. *Israel Medical Association Journal* 2016 Aug;18(8):474-478. 2016.
34. Demirel A, Oz M, Ozel YA, Cetin H, Ulger O. Stabilization exercise versus yoga exercise in non-specific low back pain: pain, disability, quality of life, performance: a randomized controlled trial *Complementary Therapies in Clinical Practice* 2019 May;35:102-108. 2019.

35. Holland CJ, Hughes JD, de Ste Croix MBA. Acute effects of increased joint mobilization treatment duration on ankle function and dynamic postural control in female athletes with chronic ankle instability. *Orthopaedic Journal of Sports Medicine* 2020 Jun;8(6):2325967120927371. 2020.
36. Scott KL, Hellawell M. Effects of water and land-based exercise programmes on women experiencing pregnancy-related pelvic girdle pain: a randomized controlled feasibility study. *Journal of Pelvic, Obstetric & Gynaecological Physiotherapy* 2018 Spring;(122):21-29. 2018.
37. Haider R, Bashir MS, Adeel M, Ijaz MJ, Ayub A. Comparison of conservative exercise therapy with and without Maitland thoracic manipulative therapy in patients with subacromial pain: clinical trial. *The Journal of the Pakistan Medical Association* 2018 Mar;68(3):381-387. 2018.
38. Aye T, Kuramoto-Ahuja T, Han H, Maruyama H. Comparison of immediate effects between two medical stretching techniques on hamstrings flexibility. *Journal of Physical Therapy Science* 2017 Sep;29(9):1518-1521. 2017.
39. Farajzadeh F, Ghaderi F, Asghari Jafarabadi M, Azghani MR, Eteraf Oskoui MA, Rezaie M, et al. Effects of McGill stabilization exercise on pain and disability, range of motion and dynamic balance indices in patients with chronic nonspecific low back pain. *Journal of Babol University of Medical Sciences* 2017 Oct;19(10):21-27. 2017.
40. Rahane P, Chotai K, Rayjade A, Patil S. Effectiveness of conventional physiotherapy exercises versus Kinesiotaping in recreational football players with plantar fasciitis. *Indian Journal of Forensic Medicine & Toxicology* 2020 Apr-Jun;14(2):172-178. 2020.
41. Fritz JM, Kim M, Magel JS, Asche CV. Cost-effectiveness of primary care management with or without early physical therapy for acute low back pain: economic evaluation of a randomized clinical trial *Spine* 2017 Mar;42(5):285-290. 2017.
42. Ahmad Z, Rehman SU, Ahmad S. Effects of combined manual postural correction technique in patient with upper cross syndrome. *Rawal Medical Journal* 2019 Jul-Sep;44(3):486-489. 2019.
43. Jagdhari BS, Mukta M, Saket AG, Golhar AV. Therapeutic evaluation of cervical dysfunction in patients with myofascial pain dysfunction syndrome: a prospective study *The Journal of Contemporary Dental Practice* 2017 Jul;18(7):601-606. 2017.

44. Arsh A, Darain H, Iqbal M, Rahman MU, Ullah I, Khalid S. Effectiveness of manual therapy to the cervical spine with and without manual therapy to the upper thoracic spine in the management of non-specific neck pain; a randomized controlled trial. *J Pak Med Assoc.* 2020;70(3):399-403.
45. Vassão PG, Silva BA, de Souza MC, Parisi JR, de Camargo MR, Renno ACM. Level of pain, muscle strength and posture: effects of PBM on an exercise program in women with knee osteoarthritis - a randomized controlled trial. *Lasers Med Sci.* 2020;35(9):1967-74.
46. Jones RK, Chapman GJ, Parkes MJ, Forsythe L, Felson DT. The effect of different types of insoles or shoe modifications on medial loading of the knee in persons with medial knee osteoarthritis: a randomised trial. *J Orthop Res.* 2015;33(11):1646-54.
47. Cęprnja D, Gupta A. Does muscle energy technique have an immediate benefit for women with pregnancy-related pelvic girdle pain? *Physiother Res Int.* 2019;24(1):e1746.
48. Ilves O, Häkkinen A, Dekker J, Wahlman M, Tarnanen S, Pekkanen L, et al. Effectiveness of postoperative home-exercise compared with usual care on kinesiophobia and physical activity in spondylolisthesis: A randomized controlled trial. *J Rehabil Med.* 2017;49(9):751-7.
49. Solomons L, Lee JJY, Bruce M, White LD, Scott A. Intramuscular stimulation vs sham needling for the treatment of chronic midportion Achilles tendinopathy: A randomized controlled clinical trial. *PLoS One.* 2020;15(9):e0238579.
50. Noguera-Iturbe Y, Martínez-Gramage J, Montañez-Aguilera FJ, Casaña J, Lisón JF. Short-Term Effects of Kinesio Taping in the Treatment of Latent and Active Upper Trapezius Trigger Points: two Prospective, Randomized, Sham-Controlled Trials. *Sci Rep.* 2019;9(1):14478.