



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. 2021/2022

Campus Universitario di Savona

L'efficacia delle tecniche di "Motor Imagery" e di "Mirror Therapy" nel trattamento della rigidità di spalla

Candidato:

Dott.ssa FT, Romano Veronica

Relatore:

Dott. FT, OMPT, Padovani Riccardo

*“Imparare è sempre ribellione.
Ogni brandello di nuove verità scoperte
è rivoluzionario rispetto a ciò che
si era creduto prima.”*

INDICE

ABSTRACT	2
1. INTRODUZIONE	3
1.1 LA RIGIDITÀ DI SPALLA	3
1.2 TRATTAMENTO DI TIPO CONSERVATIVO	3
1.3 UTILIZZO DI TECNICHE DI IMAGERY NELLA RIGIDITÀ DI SPALLA	4
2. MATERIALI E METODI	6
2.1 QUESITO CLINICO	6
2.2 FASI DELLA REVISIONE	6
2.3 DATABASE	6
2.4 STRATEGIA DI RICERCA	6
2.5 STRINGA DI RICERCA	7
2.5.1 PubMed	7
2.5.2 PEDro	7
2.6 CRITERI DI ELEGGIBILITÀ	8
2.6.1 Criteri di Inclusione	8
2.6.2 Criteri di Esclusione	9
2.7 PROCESSO DI SELEZIONE	9
2.8 VALUTAZIONE DELLA QUALITÀ DEGLI STUDI	9
3. RISULTATI	11
3.1 RISULTATI DELLA RICERCA	11
3.2 RISULTATI DELLA VALUTAZIONE QUALITATIVA DEGLI STUDI	17
4. DISCUSSIONE	18
4.1 POPOLAZIONE	19
4.2 OUTCOMES	20
4.3 LIMITI	22
4.4 IMPLICAZIONI PER RICERCHE FUTURE	23
5. CONCLUSIONI	24
6. KEY POINTS	25
7. BIBLIOGRAFIA	26
8. ALLEGATI	29

ABSTRACT

Introduzione: La rigidità di spalla è un quadro clinico comune, caratterizzato da una gamma di movimento della spalla, sia attivo che passivo, limitato e doloroso. Il trattamento di prima scelta per la rigidità di spalla è quello di tipo conservativo e recenti studi indagano l'applicabilità, in questi pazienti, di tecniche di Graded Motor Imagery (GMI) e Mirror Therapy (MT); questo perché si è visto come potrebbero essere presenti componenti di sensibilizzazione centrale (CS). Si ha dunque la necessità di un trattamento mirato a invertire questi cambiamenti, andando a normalizzare le reti motorie e propriocettive corticali che risultano ipervigili.

Obiettivo della revisione: Indagare l'efficacia delle tecniche di "Motor Imagery" e "Mirror Therapy" in pazienti con rigidità di spalla, in aggiunta o meno ai trattamenti fisioterapici e conservativi "convenzionali".

Materiali e Metodi: I Database utilizzati per l'elaborazione di questa Revisione Sistemática sono stati i seguenti: Medline (tramite interfaccia PubMed); PEDro. Sono stati esclusi: studi che non rispettassero i criteri di inclusione; studi con pazienti che presentassero l'impairment "rigidità" a carico di gomito / polso / mano o altre articolazioni ma non alla spalla; studi con pazienti affetti da patologie a carico del SNP o SNC; studi in cui la rigidità fosse stata analizzata come impairment secondario. Per la valutazione qualitativa degli studi è stato utilizzato lo strumento di Critical Appraisal ROB 2.0.

Risultati: La ricerca ha prodotto un totale di 196 risultati. Attraverso i vari processi di selezione e considerando i criteri di eleggibilità, nella presente Revisione Sistemática sono stati inclusi 5 RCT.

Conclusioni: Le tecniche di GMI, agendo sul SNC e quindi agevolando un remapping corticale, possono essere ulteriormente d'aiuto soprattutto nella diminuzione del dolore e nel miglioramento della funzionalità e del ROM di spalla; inoltre, si parla di tecniche di facile applicabilità, capaci di fornirci, dunque, un riscontro positivo anche dal punto di vista della trasferibilità in contesti clinici e/o domiciliari.

1. INTRODUZIONE

1.1 *La rigidità di spalla*

La rigidità di spalla è un quadro clinico comune, caratterizzato da una gamma di movimento della spalla, sia attivo che passivo, limitato e doloroso [1].

La rigidità della spalla può avere diverse eziologie. Si definisce “secondaria” quando è conseguenza, per esempio, di immobilizzazione, traumi o interventi chirurgici; si definisce, invece, “primaria” o “idiopatica” quando non vi è una causa nota [2]. Quest’ultima condizione è stata classificata, in passato, attraverso l’etichetta diagnostica di “Frozen Shoulder” (FS); tuttavia, autori più recenti hanno sottolineato come, questo tipo di definizione diagnostica, non sia utile ai fini clinici. Secondo questi clinici la rigidità dovrebbe essere quindi inquadrata sotto forma di impairment [3].

La causa principale della limitazione dolorosa del movimento nella rigidità di spalla è una contrattura infiammatoria della capsula articolare: è stato visto che vi è un aumento della quantità di collagene nella capsula articolare, perciò, si è giunti alla conclusione che l’infiammazione sia un evento importante che porta alla rigidità, al dolore ed alla fibrosi capsulare [4]. La rigidità è, dunque, l’esito della concomitanza di un processo infiammatorio e di un processo fibrotico [5].

La valutazione di un quadro clinico caratterizzato da rigidità di spalla è complicata (la classificazione, clinicamente, non è utile e le fasi possono risultare sovrapposte) in quanto anche la positività dell’esame fisico stesso è equivocabile [6]: non vi è accordo nel definire i gradi ed il tipo di restrizione (attiva o passiva) e la direzione della stessa (abduzione o rotazione esterna) [7].

1.2 *Trattamento di tipo conservativo*

Il trattamento di prima scelta per la rigidità di spalla è quello di tipo conservativo [8].

In particolare, il trattamento fisioterapico di tipo convenzionale, seppur supportato da evidenze di bassa qualità [9] include: educazione, terapia manuale, esercizi di Codman, stretching, esercizi per incrementare il ROM sia attivo che passivo, esercizi funzionali [7].

I migliori dati disponibili mostrano che la combinazione di terapia manuale ed esercizio fisico potrebbe non essere efficace come l'iniezione di glucocorticoidi nel breve termine in termini di dolore, funzione e qualità di vita, ma possono fornire un maggiore successo terapeutico riferito dal paziente e un aumento del range di movimento attivo. Non vi sono, invece, prove di efficacia per quanto riguarda l'utilizzo di terapie fisiche [10].

In letteratura vi sono dati confusi per quanto riguarda la risoluzione spontanea della rigidità di spalla. Tuttavia, si può affermare che la prognosi sia molto lunga: si parla di 15-30 mesi [11], anche a seconda della presenza di fattori di rischio.

1.3 Utilizzo di tecniche di imagery nella rigidità di spalla

Recenti studi indagano l'applicabilità di tecniche di Graded Motor Imagery (GMI) e Mirror Therapy (MT) nei pazienti con rigidità di spalla [12].

Questo perché, in questi pazienti, analogamente a quanto accade nei pazienti affetti da altre menomazioni muscoloscheletriche di tipo cronico, possono essere presenti componenti di sensibilizzazione centrale (CS); la CS potrebbe essere presente già nella fase acuta della rigidità di spalla e ciò potrebbe anche tradursi nello sviluppo di paura del movimento e kinesiofobia [13].

La CS è definita come un'aumentata reattività dei neuroni nocicettivi del SNC a input afferenti normativi e sottosoglia [14] e questo si tradurrebbe in modificazioni neuroplastiche maladattative del SNC stesso e in alterazioni della propriocezione.

Si ha dunque la necessità di un trattamento mirato a invertire questi cambiamenti, andando a normalizzare le reti motorie e propriocettive corticali che risultano ipervigili [15]: opzioni di trattamento come la GMI, che mira a ripristinare le reti corticali propriocettive e motorie, possono essere alternative terapeutiche appropriate per le persone con rigidità di spalla [16], cosicché, agendo sulla CS, possano permettere loro di tollerare maggiormente i successivi interventi atti a normalizzare il movimento e la funzione [17].

Tuttavia, i dati che dimostrano l'efficacia di queste tecniche in questi pazienti sono scarsi. Inoltre, mancano studi clinici che confrontino gli effetti della GMI con la fisioterapia convenzionale [18].

La GMI, nello specifico, viene spesso insegnata come una serie strutturata e sequenziale di trattamenti che iniziano con una fase di PNE, per poi passare all'allenamento alla lateralità, all'immaginazione motoria e infine alla Mirror Therapy [19-20]. Questa struttura sequenziale si basa sulle evidenze emergenti.

Alcune componenti autonome della GMI, come, ad esempio, la MT, si sono dimostrate molto promettenti nell'aiutare il dolore e la disabilità [21].

FS	<i>Frozen Shoulder</i>	NPRS	<i>Numeric Pain Rating Scale</i>
GMI	<i>Graded Motor Imagery</i>	VAS	<i>Visual Analogue Scale</i>
MT	<i>Mirror Therapy</i>	SPADI	<i>Shoulder Pain and Disability Index</i>
CS	<i>Central Sensitization</i>	PSFS	<i>Patient Specific Functional Scale</i>
PNE	<i>Pain Neuroscience Education</i>	SF-36	<i>Short Form Health Survey - 36</i>
TM	<i>Terapia Manuale</i>	UCLA	<i>University of California at Los Angeles</i>
AS	<i>Arto Superiore</i>	FABQ	<i>Fear Avoidance Belief Questionnaire</i>
US	<i>Ultrasuono</i>	A-ROM	<i>Active Range of Motion</i>
RE / RI	<i>Rotazione esterna / Rotazione interna</i>	P-ROM	<i>Passive Range of Motion</i>

Tab. 1
Abbreviazioni

2. MATERIALI E METODI

2.1 Quesito Clinico

La presente Revisione Sistemática, attraverso le evidenze disponibili in letteratura, ha l'obiettivo di indagare l'efficacia delle tecniche di "Motor Imagery" e "Mirror Therapy" in pazienti con rigidità di spalla, in aggiunta o meno ai trattamenti fisioterapici e conservativi "convenzionali".

2.2 Fasi della Revisione

Step 1: Individuazione delle parole chiave in base al quesito clinico

Step 2: Creazione delle stringhe di ricerca

Step 3: Conduzione della ricerca sulle banche dati

Step 4: Selezione degli articoli tramite un processo definito dai criteri di eleggibilità

Step 5: Sintesi ed elaborazione dei risultati ottenuti

2.3 Database

I Database utilizzati per l'elaborazione di questa Revisione Sistemática sono stati i seguenti:

- *Medline* (tramite interfaccia *PubMed*)
- *PEDro*

2.4 Strategia di Ricerca

Per effettuare la ricerca, è stato utilizzato il sistema "PICO", il quale rappresenta un metodo per poter esprimere il quesito clinico in maniera più accurata all'interno delle banche dati.

- **P:** Problem / Population
- **I:** Intervention

- **C:** Comparison
- **O:** Outcome

In questo specifico caso, anche per apprendere quali outcomes fossero stati indagati dai vari autori in relazione all'intervento "tecniche di imagery" e per non rendere la ricerca troppo specifica, è stata volutamente omessa la sezione "O – Outcome" durante la formulazione del PICO (*Tab. 2*), ovvero non saranno stabiliti a priori outcomes specifici sui quali basare la ricerca stessa.

P	SOGGETTI CON RIGIDITÀ DI SPALLA (O "SPALLA CONGELATA" O "CAPSULITE ADESIVA")
I	TECNICHE DI IMAGERY (MOTOR IMAGERY / MIRROR THERAPY)
C	TRATTAMENTI FISIOTERAPICI / CONSERVATIVI DI TIPO TRADIZIONALE
O	–

Tab. 2

2.5 Stringa di Ricerca

Le stringhe di ricerca immesse nei database sopracitati sono state così formulate per essere il più sensibili possibile, per evitare l'esclusione di articoli potenzialmente di nostro interesse.

I termini, all'interno di ogni dominio del PICO, sono stati legati tra loro attraverso l'operatore booleano "OR", mentre, a loro volta, i vari domini del PICO sono stati legati tra loro attraverso l'operatore booleano "AND".

2.5.1 PubMed

La stringa di ricerca su PubMed è stata lanciata grazie alla funzione "PubMed Advanced Search Builder" e grazie all'utilizzo di parole chiave e relativi MeshTerms (*Tab. 3*).

2.5.2 PEDro

Le stringhe di ricerca su PEDro sono state lanciate grazie alla funzione "Simple Search" (*Tab. 3*).

DATABASE	STRINGA DI RICERCA
Medline (PubMed)	<i>((((shoulder) OR (frozen shoulder[MeSH Terms]) OR (adhesive capsulitis[MeSH Terms]) OR (frozen) OR (stiffness) OR ("frozen shoulder") OR ("adhesive capsulitis")) AND ((mirror therapy) OR (motor imagery) OR (mirror neuron[MeSH Terms]) OR (graded motor imagery)) AND ((physiotherapy) OR (physiotherapy techniques[MeSH Terms]) OR (physiotherapy techniques) OR (conservative treatment) OR (manual therapy) OR (exercise) OR (manual therapy[MeSH Terms])))</i>
PEDro	<i>1. shoulder AND motor imagery</i> <i>2. shoulder AND mirror therapy</i>

Tab. 3

In totale, sono stati ottenuti 196 risultati (69 tramite la stringa di ricerca lanciata su Medline e 127 tramite le due stringhe di ricerca lanciate su PEDro).

2.6 Criteri di Eleggibilità

2.6.1 Criteri di Inclusione

- Studi in lingua inglese / italiana
- Studi condotti su umani
- Studi con abstract consultabile
- Studi con full text reperibile

2.6.2 Criteri di Esclusione

- Studi che non rispettino i criteri di inclusione
- Studi con pazienti che presentino l'impairment "rigidità" a carico di gomito / polso / mano o altre articolazioni ma non alla spalla
- Studi con pazienti affetti da patologie a carico del SNP o SNC
- Studi in cui la rigidità è stata analizzata come impairment secondario

2.7 Processo di Selezione

La selezione degli studi inclusi all'interno della Revisione è avvenuta tramite il seguente processo, guidato dai criteri di eleggibilità prestabiliti (*Fig. 1*):

1. Immissione della stringa di ricerca all'interno dei database (Medline e PEDro)
2. Rimozione dei duplicati
3. Scrematura per *titolo* e *abstract*
4. Selezione per *full text*

2.8 Valutazione della Qualità degli Studi

L'analisi qualitativa degli studi presi in considerazione (studi randomizzati – controllati) è stata effettuata tramite lo strumento di Critical Appraisal ROB 2.0.

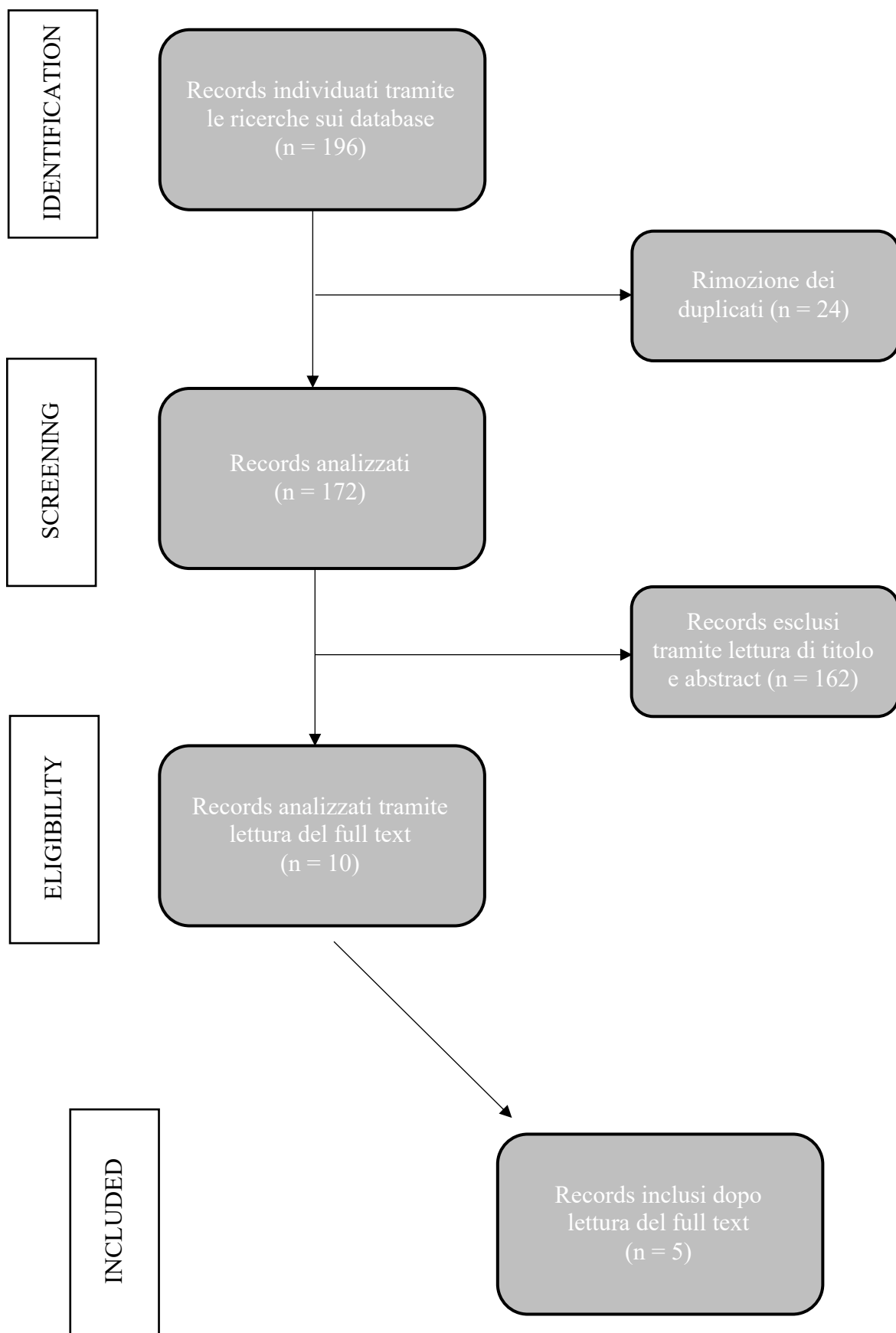


Fig. 1
Flow Chart

3. RISULTATI

3.1 Risultati della ricerca

Una volta completata la ricerca sui database prima citati, sono stati analizzati per full text un totale di 10 studi. Da questo procedimento, sono stati ulteriormente esclusi 5 studi che non rispettavano la totalità dei criteri di eleggibilità.

Sono dunque stati inclusi, nella revisione, un totale di 5 RCT (*Tab. 4*).

Le popolazioni analizzate negli studi comprendevano principalmente pazienti di età compresa tra i 18 ed i 65 anni con patologie di spalla di tipo aspecifico, le quali si manifestavano con dolore (spesso in presenza di segni caratteristici della CS) e riduzione del A-ROM e del P-ROM di spalla.

Negli RCT analizzati, era presente un gruppo sperimentale, sottoposto a tecniche di imagery combinate a fisioterapia convenzionale, messo a confronto con un gruppo di controllo, il quale svolgeva solo fisioterapia convenzionale. La durata del trattamento ed il numero di sessioni presentavano lievi variazioni tra i diversi studi. Le tecniche di imagery comprendevano soprattutto tecniche di motor imagery e tecniche di mirror therapy, talvolta accompagnate da una fase educativa riguardante la neurofisiologia del dolore (PNE). La “terapia convenzionale” constava di tecniche quali: terapie fisiche, applicazione di impacchi caldi, esercizi di Codman, esercizi di mobilità attiva e passiva, esercizi isometrici, esercizi di stretching, TM, esercizi domiciliari.

Le principali misure di outcome, descritte nei vari studi analizzati, utilizzate per verificare i parametri pre- e post-trattamento ed ai follow-up a distanza, erano: VAS, NPRS per il dolore; misurazioni con goniometro ed inclinometro per A-ROM e P-ROM; SPADI, PSFS, UCLA Activity Score, Constant Score per la funzione; SF-36 per la qualità della vita; FABQ per la paura e l’evitamento al movimento.

AUTORE	TIPO di STUDIO	POPOLAZIONE	INTERVENTO/CONTROLLO	OBIETTIVI dello STUDIO	FOLLOW-UP	RISULTATI e OUTCOME
Başkaya et al. (2018) [22]	RCT prospettico	30 pazienti (età > 18 anni) con capsulite adesiva ed elevazione che misurasse < 135°. <u>Criteri di esclusione:</u> emiplegia; diabete; eccessiva limitazione e dolore legati a movimenti di testa e collo; deficit di forza, sensoriale o di riflessi negli AASS; instabilità di spalla; tendiniti e borsiti calcifiche; radicolopatia cervicale; lacerazione totale della cuffia dei rotatori; gravi alterazioni ossee e legamentose; anamnesi di trauma importante; fratture dell'omero; gravi lesioni anatomiche o problemi infiammatori della spalla (spondilite anchilosante, artrite reumatoide); anamnesi di iniezioni intraarticolari per spalle dolorose nei 3 mesi precedenti o di terapia fisica per spalle dolorose nei 6 mesi precedenti.	Entrambi i gruppi hanno eseguito 10 sessioni di fisioterapia standard: terapia fisica (20' TENS, 15' infrarosso, 3' US), esercizi isometrici, esercizi di Codman, mobilizzazioni attive e passive, stretching ed esercizi domiciliari. Alla fine di ogni sessione, per altri 20', ai pazienti del gruppo MT venivano somministrati esercizi attivi da fare con l'arto controlaterale (movimenti: flessione, abduzione, RI, RE), il quale veniva riflesso da uno specchio in posizione parasagittale, mentre ai pazienti del gruppo di controllo venivano richiesti esercizi attivi senza l'utilizzo dello specchio. In seguito, venivano richiesti gli stessi movimenti da compiere con entrambe le spalle, sempre davanti allo specchio.	Indagare gli effetti della Mirror Therapy, associata ad un programma di fisioterapia standard, nei pazienti con capsulite adesiva in termini di ROM di spalla, dolore e qualità della vita.	Non sono stati fatti follow-up a distanza.	Misure di outcome: VAS (dolore), funzione (UCLA), qualità della vita (SF-36), A/P-ROM (goniometro). Entrambi i gruppi hanno rivelato una riduzione significativa del dolore e un miglioramento significativo del A/P-ROM (il gruppo MT presentava valori di flessione attiva, abduzione attiva e abduzione passiva significativamente migliori dopo il trattamento) e della qualità della vita (il gruppo MT mostrava un miglioramento post-trattamento della funzione fisica ed emotiva). La randomizzazione e gli esercizi di MT sono stati completati da un clinico, mentre le valutazioni pre-trattamento e post-trattamento sono state eseguite da un altro, in cieco rispetto al trattamento.

AUTORE	TIPO di STUDIO	POPOLAZIONE	INTERVENTO/CONTROLLO	OBIETTIVI dello STUDIO	FOLLOW-UP	RISULTATI e OUTCOME
Gurudut & Godse (2022) [23]	RCT pilota	20 pazienti (40-65 anni) con FS allo stadio I o II, con P-ROM limitato e doloroso (principalmente in RE), con isorgenza graduale e progressivo peggioramento di dolore e rigidità. <u>Criteri di esclusione:</u> problemi visivi; dolore e rigidità in entrambe le spalle; precedente chirurgia a collo o spalla; sindrome da dolore subacromiale o sindrome dell'arco doloroso; test di apprensione positivo; storia di frattura o lussazione della spalla e/o con segni di coinvolgimento neurologico; soggetti che assumevano analgesici orali o farmaci antidolorifici.	Per entrambi i gruppi, sono state eseguite un totale di 9 sessioni (3 a settimana) + esercizi domiciliari (da documentare con un diario). L'intervento per il gruppo di fisioterapia convenzionale consisteva in: 15' impacco caldo-umido; 20' terapia interferenziale; esercizi di Codman; esercizi di ROM attivo-assistito; stretching capsulare (intensità e ripetizioni degli esercizi sono state aumentate in base alla tolleranza e alla risposta del soggetto al trattamento). Il gruppo GMI, insieme alla fisioterapia convenzionale, ha eseguito 3 fasi di esercizi di GMI (ogni fase è stata prescritta per 1 settimana): 1° = ai soggetti è stato insegnato il riconoscimento della lateralità (LRJT con apposito software); 2° = i soggetti dovevano immaginare i movimenti, presentati attraverso immagini, in maniera fluida e completa e senza dolore; 3° = MT con creazione di feedback positivo.	Determinare l'effetto della GMI, in aggiunta alla fisioterapia convenzionale, in soggetti con FS dolorosa.	Le misurazioni sono state effettuate prima dell'inizio delle sessioni e dopo la 9° sessione. Non sono stati eseguiti follow-up a distanza.	Outcome primari = ROM di flessione, abduzione e RE (goniometro); paura del movimento (FABQ). Outcome secondari = dolore (VAS) e disabilità funzionale (SPADI). Una differenza statisticamente significativa è stata osservata all'interno di entrambi i gruppi per tutti i risultati. In termini di aumento del ROM in abduzione e riduzione della paura del movimento, del dolore e della disabilità funzionale, il gruppo GMI era significativamente migliore rispetto al gruppo di controllo; entrambi i gruppi si sono dimostrati ugualmente efficaci nel migliorare il ROM in flessione e RE.

AUTORE	TIPO di STUDIO	POPOLAZIONE	INTERVENTO/CONTROLLO	OBIETTIVI dello STUDIO	FOLLOW-UP	RISULTATI e OUTCOME
Hekim et al. (2023) [24]	RCT	36 pazienti con sintomi persistenti (da 2 a 12 mesi) alla spalla. <u>Criteri di esclusione:</u> artrite gleno-omeroale alla radiografia; anamnesi di lussazione; sindrome da impingement subacromiale; donne in gravidanza; precedente intervento chirurgico alla spalla o all'arto superiore; precedenti lesioni ai nervi; chi aveva ricevuto qualsiasi trattamento (iniezione, fisioterapia, intervento chirurgico) ad eccezione di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) a causa di una recente patologia da FS; diabete mellito e ipertensione non curati; anamnesi di cancro; sintomi che persistono da più di 1 anno o meno di 2 mesi.	15 sessioni (3 sessioni a settimana per 5 settimane). Per tutti i 3 gruppi: US 5'; TENS 30'; impacco freddo 20' dopo gli esercizi; esercizi supervisionati: pendolo di Codman 2-3', 10 ripetizioni di tutti i movimenti dell'articolazione gleno-omeroale e della scapolo-toracica; stretching passivo per flessione, abduzione e RE 20" x 10; esercizi domiciliari 3 volte al giorno. Alla fine di ogni sessione venivano fatti eseguire esercizi bilaterali (15 flessioni, 15 abduzioni, 15 RE, 15 RI): - gruppo MT → con arto affetto dietro allo specchio. - gruppo Visual Feedback → di fronte allo specchio. - gruppo di controllo → senza specchio.	Esaminare l'efficacia della MT, applicata in aggiunta ad un programma di fisioterapia convenzionale su pazienti con FS, confrontandola con il gruppo di controllo ed il gruppo di visual feedback. Misurazioni effettuate alla baseline, dopo il trattamento (6° settimana) e a 10 settimane.		Misure di outcome: VAS (dolore), SPADI e Modified Constant Shoulder Score (funzionalità), test della posizione articolare (propriocezione), goniometro universale (A-ROM in flessione, abduzione, RE, RI). Tutti i parametri sono migliorati in tutti i 3 gruppi. Inoltre, l'approccio con visual feedback, aggiunto al programma di fisioterapia convenzionale, è stato superiore al gruppo MT e al gruppo di controllo nel ridurre la gravità del dolore (VAS) ed ha superato il gruppo di controllo nella riduzione del punteggio SPADI alla 10° settimana. Non vi sono differenze significative al constant score, in termini di proprioceattività e di ROM. La randomizzazione, le valutazioni e il trattamento sono stati eseguiti dallo stesso fisioterapista (non in cieco).

AUTORE	TIPO di STUDIO	POPOLAZIONE	INTERVENTO/CONTROLLO	OBIETTIVI dello STUDIO	FOLLOW-UP	RISULTATI e OUTCOME
<i>Hoyek et al. (2014) [25]</i>	RCT	16 pazienti (35-65 anni) con sindrome da impingement di spalla allo stadio II senza interruzione meccanica della cuffia dei rotatori; inoltre, i pazienti presentavano omogeneità per quanto riguarda la capacità di produrre immagini motorie mentali, misurata tramite il Movement Imagery Questionnaire (MIQ-R). <u>Criteri di esclusione:</u> fratture; rotture di tendini; compromissione della funzione motoria dovuta a una lesione nervosa o a disturbi preesistenti dell'arto superiore.	10 sedute individuali di fisioterapia (esercizi pendolari, stretching attivo, 5' US, movimenti passivi, movimenti attivi prima senza e poi con aggiunta di peso) fatte dallo stesso fisioterapista di 1 ora ciascuna, 3 volte a settimana. La prima seduta era stata effettuata 3 giorni dopo l'inizio del trattamento antinfiammatorio per tutti i partecipanti. Nel gruppo MI, lo sperimentatore ha eseguito esercizi MI durante le sessioni di fisioterapia, nel tempo di riposo tra 2 serie di esercizi veri e propri: si chiedeva loro di immaginare lo stesso movimento che era stato effettivamente eseguito in precedenza (immaginare 4 movimenti, per 10 volte ciascuno, in prima persona). Il gruppo di controllo è stato sottoposto a un periodo di attività neutre durante il tempo equivalente, senza eseguire alcuna MI.	Studiare l'efficacia terapeutica della MI sulla mobilità dell'articolazione della spalla e sul dolore, prima della progressione dal secondo al terzo stadio della sindrome (caratterizzato da un'interruzione meccanica dei tendini della cuffia dei rotatori e richiede comunemente un intervento chirurgico).	Le misurazioni sono state effettuate prima dell'inizio delle sessioni e dopo la 10° sessione. Non sono stati eseguiti follow-up a distanza.	Misure di outcome: Constant Score (funzionalità della spalla); goniometro (ROM dei movimenti: flessione, estensione, abduzione, adduzione, RI, RE); H-VAS (dolore). Entrambi i gruppi sono migliorati significativamente, soprattutto grazie alla riabilitazione clinica convenzionale. Tuttavia, vi sono effetti benefici dati dall'aggiunta di MI: nel gruppo MI è stato osservato un punteggio Constant più alto rispetto al gruppo di controllo (miglior gestione del dolore e ROM nelle ADL); è stato trovato anche un maggior sollievo dal dolore (un'attenuazione quasi completa del dolore nel gruppo MI rispetto al dolore minore persistente nel gruppo di controllo); i partecipanti al gruppo MI hanno mostrato una maggiore ampiezza di movimento (mancanza di effetto correlato a MI per abduzione e RI).

AUTORE	TIPO di STUDIO	POPOLAZIONE	INTERVENTO/CONTROLLO	OBIETTIVI dello STUDIO	FOLLOW-UP	RISULTATI e OUTCOME
Mena-del Horno et al. (2023) [26]	RCT	34 pazienti con FS idiopatica, limitazione della RE passiva >50% rispetto alla spalla controlaterale o meno di 30° di RE passiva (a 0° di abduzione) e una perdita di ROM >25% in almeno 2 piani di movimento (dolore e limitazione di movimento dovevano essere presenti da almeno 1 mese e aver raggiunto un plateau o essere peggiorati).	Gruppo di controllo: 12 settimane di terapia manuale (1 volta a settimana) e programma di stretching domiciliare (5 giorni a settimana nelle 12 settimane). Gruppo sperimentale: 12 settimane di terapia manuale (1 volta a settimana) e programma di stretching domiciliare (5 giorni a settimana nelle 12 settimane) + un approccio incentrato sul SNC che includeva PNE, Graded Motor Imagery e sensory discrimination training.	Studiare l'effetto dell'aggiunta di un intervento combinato alla fisioterapia convenzionale (TM e stretching) focalizzato sul sistema nervoso centrale nelle persone con FS.	Le misurazioni sono state effettuate alla base-line, dopo un periodo di "washout" (assenza di trattamento) di 2 settimane, prima e subito dopo il trattamento e infine a 3 mesi di follow-up.	Misure di outcome primarie: SPADI. Misure di outcome secondarie: VAS, PSFS, A-ROM e P-ROM (inclinometro Plurimeter-V). I risultati indicano che entrambi gli interventi sono ugualmente efficaci nel migliorare il ROM della spalla e ridurre il dolore e la disabilità della spalla, suggerendo così che un approccio focalizzato sul SNC non ha alcun vantaggio aggiuntivo rispetto a un trattamento più focalizzato sulla periferia in pazienti con FS.
		Criteri di esclusione: dislocazioni, artriti, fratture, necrosi avascolare, chirurgia della spalla nell'ultimo anno, lesioni cutanee che precludessero l'applicazione di stimoli tattili, disordini neurologici, patologie visive e/o psichiatriche. Prima dell'inclusione, nessuno dei partecipanti aveva ricevuto iniezioni di corticosteroidi alla spalla o riportato risultati soddisfacenti dalla precedente fisioterapia.				La randomizzazione è stata eseguita da un ricercatore che non conosceva lo scopo dello studio; inoltre, i ricercatori responsabili di tutte le valutazioni erano all'oscuro dell'assegnazione del trattamento.

Tab. 4
Tabella Sinottica

3.2 Risultati della valutazione qualitativa degli studi

Di seguito la tabella riassuntiva (Tab. 5) ottenuta dalla valutazione qualitativa degli RCT analizzati, tramite lo strumento di Critical Appraisal ROB 2.0:

	Randomization process	Deviations from intended interventions	Missing outcome data	Measurement of the outcome	Selection of the reported result	Overall
<i>Başkaya et al. (2018)</i>	Some Concerns	Some Concerns	Low Risk	Low Risk	Low Risk	Some Concerns
<i>Gurudut & Godse (2022)</i>	Low Risk	Low Risk	Low Risk	Low Risk	Low Risk	Low Risk
<i>Hekim et al. (2023)</i>	Some Concerns	Some Concerns	Low Risk	Low Risk	Some Concerns	Some Concerns
<i>Hoyek et al. (2014)</i>	Some Concerns	Low Risk	Low Risk	Low Risk	Low Risk	Some Concerns
<i>Mena-del Horno et al. (2023)</i>	Low Risk	Low Risk	Low Risk	Low Risk	Some Concerns	Some Concerns

 Low Risk
 Some Concerns
 High Risk

Tab. 5

4. **DISCUSSIONE**

Facendo una sintesi dei risultati emersi dai vari studi, si può notare che, ai follow-up, in riferimento a quasi tutti i parametri presi in considerazione, vengono spesso riscontrati miglioramenti statisticamente significativi sia per quanto riguarda il gruppo sperimentale che per quanto riguarda il gruppo di controllo.

L'obiettivo di questa revisione era quello di andare ad analizzare l'efficacia delle tecniche di "Motor Imagery" e "Mirror Therapy" in pazienti con rigidità di spalla (in aggiunta o meno ai trattamenti fisioterapici "convenzionali"), indagando le differenze tra i gruppi messi a confronto nei vari studi, e quindi l'eventuale superiorità, in termini di miglioramento dei parametri presi in considerazione, delle tecniche di imagery addizionate alla "fisioterapia convenzionale" rispetto alla sola "fisioterapia convenzionale". L'analisi degli studi inclusi ha mostrato, tuttavia, una non omogeneità tra i diversi risultati.

Questa eterogeneità dei risultati potrebbe essere dovuta anche alla non uniformità dei criteri di inclusione ed alla non uniformità degli outcomes indagati nei diversi studi inclusi nella revisione, nonché alle diverse tecniche di GMI proposte.

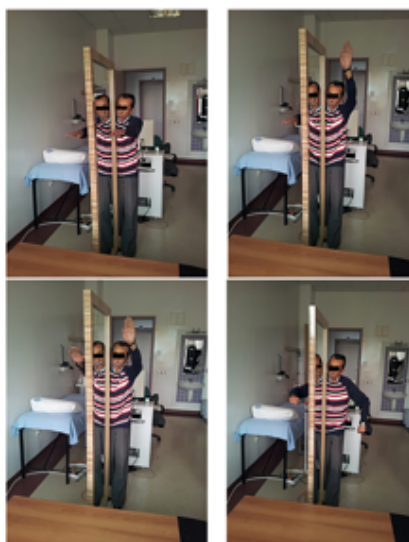


Fig. 1. MT exercises. The mirror designed for this study, with a size of 190 × 75 cm, was placed in a parasagittal line in order for the patient to be able to see the reflection of his/her intact side.

Fig. 2

Esempio di tecnica di MT
(Baskaya et al. 2018)

4.1 Popolazione

Analizzando più nello specifico i criteri di inclusione dei vari studi presi in considerazione, vediamo come vi sia una moderata eterogeneità per quanto riguarda i movimenti di spalla limitati, il grado di limitazione degli stessi ed il tempo di permanenza dell'impairment rigidità.

Ciò che però giunge ancora di più all'attenzione è il fatto che solo all'interno dello studio di Hoyek et al., 2014, come criterio di inclusione aggiuntivo per omogeneizzare ulteriormente il campione in esame, viene proposta una scala atta a misurare la capacità di produrre immagini motorie mentali, ovvero il Movement Imagery Questionnaire (MIQ-R).

È stato infatti visto da Breckenridge et al. che le persone con rigidità di spalla sono più lente a riconoscere le immagini rappresentanti la loro spalla rigida rispetto alle immagini che corrispondono alla loro spalla sana [16].

Lo stesso autore identifica un cambiamento neuroplastico disadattivo come possibile spiegazione di questa minor prestazione di immaginazione motoria in persone con rigidità di spalla: queste scarse prestazioni di immaginazione motoria implicita suggerirebbero ritardi nell'elaborazione neurale e possibili cambiamenti nelle mappe somatosensoriali, motorie e/o propriocettive [16]. Infatti, un'altra spiegazione, fornita anche da altri autori, per l'alterazione delle prestazioni di immaginazione motoria potrebbe essere rappresentata da alterazioni della propriocezione stessa: la riluttanza a muovere la spalla a causa del dolore potrebbe ridurre gli input sensoriali e propriocettivi [27].

Facendo riferimento a quanto appena esposto, si può notare che, nella selezione dei pazienti da includere nei campioni dei vari studi, non sono stati presi in considerazione segni che potessero indicare la possibile presenza di Central Sensitization (CS); questo passaggio sarebbe stato importante in quanto le tecniche di imagery, proposte per i gruppi sperimentali degli studi stessi, vanno ad agire sul SNC, in particolare sui meccanismi top-down [13], e non sulla componente nocicettiva del dolore o sugli agenti puramente fisici che favoriscono l'instaurarsi ed il mantenersi della rigidità.

4.2 Outcomes

Per quanto riguarda gli outcomes indagati dagli studi inclusi in questa revisione, vi sono sempre, tra gli altri, dolore, funzione e ROM.

Eccezion fatta per il paper di Mena-del Horno et al. (2023), si osserva sempre un miglioramento di dolore e funzione, sostenuto da dati clinicamente e statisticamente significativi, a favore del gruppo sperimentale.

Per quanto riguarda, invece, l'outcome "ROM", è da precisare il fatto che non in tutti gli studi analizzati troviamo una netta distinzione tra A-ROM e P-ROM all'interno dei risultati: negli studi in cui questa distinzione è stata fatta, si può notare come il miglioramento del A-ROM risulti, seppur di poco, maggiore rispetto a quello del P-ROM.

L'aumento del ROM di spalla in seguito all'esecuzione di tecniche di GMI addizionate alla fisioterapia "convenzionale" è stato osservato nella maggior parte dei paper tra quelli inclusi (soprattutto per quanto riguarda il movimento di flessione, con un aumento, in media, di circa 40° in seguito al trattamento): anche in questo caso il miglioramento non è stato osservato nel lavoro di Mena-del Horno et al. (2023), il quale afferma che non vi siano benefici aggiuntivi di alcun tipo dati da un approccio basato sul SNC (*Fig. 3*), e nemmeno nel lavoro di Hekim et al. (2023), il quale invece ha riportato, come detto, miglioramenti statisticamente significativi solo in termini di dolore e funzione (*Fig. 4*). Inoltre, questi ultimi sono stati descritti, non solo in seguito a MT, bensì anche e soprattutto in seguito a tecniche che andassero a sfruttare il feedback visivo; questo, secondo gli autori, potrebbe essere dovuto al fatto che sembrerebbe più impattante per il paziente eseguire il movimento potendolo correggere in tempo reale: vedere l'AS interessato durante l'esercizio può evitare movimenti combinati e ridurre la dissipazione della forza.

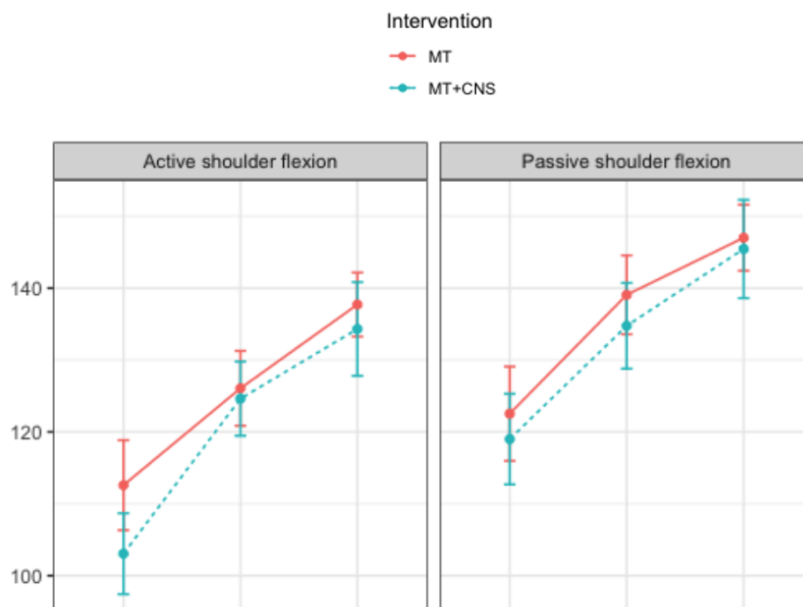


Fig. 3
(Mena-del Horno et al. 2023)

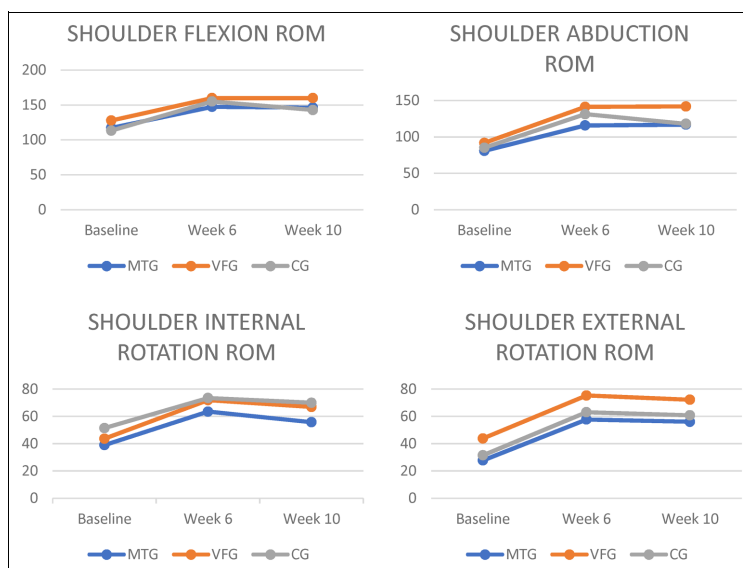


Fig. 4
(Hekim et al. 2023)

Nonostante lo studio di Mena-del Horno et al. (2023) sopra citato non abbia dato risultati statisticamente significativi a favore del gruppo sperimentale, è presente uno studio di fattibilità degli stessi autori [28], il quale presenta un numero minore di partecipanti, in cui emergono dati clinicamente rilevanti a favore del gruppo sperimentale in termini di dolore, funzionalità e A-ROM in flessione di spalla.

In accordo con i risultati di questa revisione, uno studio di Louw et al. suggerisce che, in pazienti con rigidità di spalla, un breve intervento di MT può portare a miglioramenti statisticamente significativi del dolore e del A-ROM di spalla soprattutto in flessione (*Fig. 5*), nonché della catastrofizzazione del dolore e della fear avoidance [29].

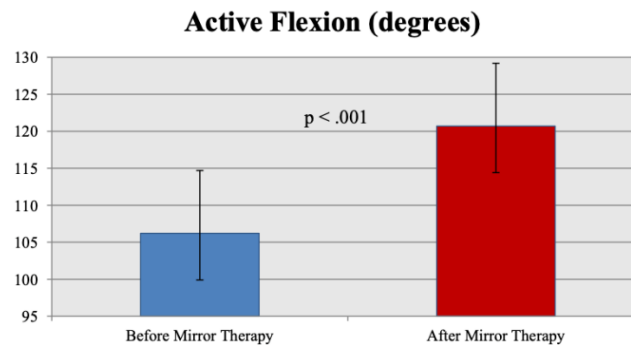


Fig. 5
(Louw et al. 2017)

I risultati ottenuti sottolineano dunque il fatto che la GMI possa essere d'aiuto nella riabilitazione di pazienti con rigidità di spalla soprattutto in termini di riduzione del dolore e della disabilità e di aumento del ROM, e sembra che questi effetti siano dovuti al fatto che questo tipo di terapia, con focus sul SNC, possa influenzare il remapping corticale [30].

4.3 Limiti

Malgrado tra gli studi inclusi non vi siano studi di qualità bassa o molto bassa, in questa revisione sono comunque presenti alcuni limiti.

Primo fra tutti il fatto che in letteratura siano presenti ancora pochi studi sull'argomento trattato.

Inoltre, come detto, i risultati sarebbero più uniformi con criteri di inclusione meglio esplicitati.

Infine, in quasi la totalità degli studi inclusi, non è stato effettuato un follow-up a distanza, il quale avrebbe potuto verificare il mantenersi degli effetti positivi ottenuti in pazienti con rigidità di spalla grazie all'aggiunta di tecniche di GMI ad un programma di riabilitazione di tipo "convenzionale".

4.4 Implicazioni per ricerche future

Il numero di studi presenti in letteratura circa l'argomento trattato in questa revisione è dunque ancora esiguo, proprio perché si tratta di un campo di applicazione emergente per le tecniche di GMI, sebbene queste siano spesso di facile applicabilità clinica.

Per rendere più omogenei i risultati di studi futuri riguardanti questa tematica, sarebbe opportuno, nel processo di selezione dei pazienti, indagare la presenza o meno di componenti caratterizzanti la sensibilizzazione centrale (o central sensitization), anche quantificandola tramite appositi strumenti, quali il "Central Sensitization Inventory" (CSI).

5. CONCLUSIONI

Alla luce dei risultati ottenuti dall'analisi effettuata, la quale aveva come obiettivo quello di indagare l'efficacia delle tecniche di "Motor Imagery" e "Mirror Therapy" in pazienti con rigidità di spalla, in aggiunta o meno a trattamenti fisioterapici "convenzionali", è emerso che queste tecniche, agendo sul SNC e quindi agevolando un remapping corticale in questi pazienti, possono essere ulteriormente d'aiuto soprattutto nella diminuzione del dolore e nel miglioramento della funzionalità e del ROM di spalla.

Un altro vantaggio, sebbene attualmente in letteratura siano ancora presenti pochi studi a riguardo, sta nel fatto che le tecniche di GMI descritte nei papers presi in considerazione siano tecniche di facile applicabilità, fornendoci dunque un riscontro positivo anche dal punto di vista della trasferibilità in contesti clinici e/o domiciliari.

6. KEY POINTS

- L'aggiunta di tecniche di GMI all'approccio fisioterapico convenzionale può portare ad ulteriore miglioramento nel breve e medio termine, soprattutto in termini di dolore, funzione e ROM di spalla
- Questo miglioramento sarebbe imputabile ad un remapping corticale in quanto, spesso, i pazienti con rigidità di spalla presentano anche componenti di CS
- Sarebbe opportuno uniformare ulteriormente i criteri di inclusione di questi studi
- Attualmente, in letteratura, sono ancora presenti pochi studi riguardanti l'argomento analizzato

7. BIBLIOGRAFIA

- [1] Cho CH, Bae KC, Kim DH. Treatment Strategy for Frozen Shoulder. Clin Orthop Surg. 2019; 11(3):249.
- [2] Itoi E, Arce G, Bain GI, Diercks RL, Guttman D, Imhoff AB, et al. Shoulder Stiffness: Current Concepts and Concerns. Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic & Related Surgery. luglio 2016; 32(7):1402–14.
- [3] Neviaser AS, Neviaser RJ. Adhesive Capsulitis of the Shoulder: American Academy of Orthopaedic Surgeon. settembre 2011; 19(9):536–42.
- [4] Lundberg BJ. The Frozen Shoulder: Clinical and Radiographical Observations the Effect of Manipulation Under General Anesthesia Structure and Glycosaminoglycan Content of the Joint Capsule Local Bone Metabolism. Acta Orthopaedica Scandinavica. marzo 1969; 40(sup119):1–59.
- [5] Marker L, Schjerling P, Mackey AL, Hansen T, Jakobsen J, Kjær M, et al. Collagens in primary frozen shoulder: expression of collagen mRNA isoforms in the different phases of the disease. Rheumatology. 2 agosto 2021; 60(8):3879–87.
- [6] Lewis J. Frozen shoulder contracture syndrome – Aetiology, diagnosis and management. Manual Therapy. febbraio 2015; 20(1):2–9.
- [7] Maund E, Craig D, Suekarran S, Neilson A, Wright K, Brealey S, et al. Management of frozen shoulder: a systematic review and cost-effectiveness analysis. Health Technol Assess. marzo 2012; 16(11).
Disponibile su: <https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/hta/hta16110/>
- [8] Uppal HS. Frozen shoulder: A systematic review of therapeutic options. WJO. 2015; 6(2):263.
- [9] Alsubheen SA, Nazari G, Bobos P, MacDermid JC, Overend TJ, Faber K. Effectiveness of Nonsurgical Interventions for Managing Adhesive Capsulitis in Patients With Diabetes: A Systematic Review. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation. febbraio 2019; 100(2):350–65.
- [10] Page MJ, Green S, Kramer S, Johnston RV, McBain B, Chau M, et al. Manual therapy and exercise for adhesive capsulitis (frozen shoulder). Cochrane Musculoskeletal Group, curatore. Cochrane Database of Systematic Reviews. 26 agosto 2014.
Disponibile su: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD011275>

- [11] Eljabu W, Klinger HM, Von Knoch M. Prognostic factors and therapeutic options for treatment of frozen shoulder: a systematic review. *Arch Orthop Trauma Surg.* gennaio 2016; 136(1):1–7.
- [12] Mertens MG, Meeus M, Verborgt O, Vermeulen EHM, Schuitemaker R, Hekman KMC, et al. An overview of effective and potential new conservative interventions in patients with frozen shoulder. *Rheumatol Int.* giugno 2022; 42(6):925–36.
- [13] Sawyer EE, McDevitt AW, Louw A, Puentedura EJ, Mintken PE. Use of Pain Neuroscience Education, Tactile Discrimination, and Graded Motor Imagery in an Individual With Frozen Shoulder. *J Orthop Sports Phys Ther.* marzo 2018;48(3):174–84.
- [14] Woolf CJ. Central Sensitization. *Anesthesiology.* 1 aprile 2007; 106(4):864–7.
- [15] Moseley LG. Is successful rehabilitation of complex regional pain syndrome due to sustained attention to the affected limb? A randomised clinical trial. *Pain.* marzo 2005; 114(1):54–61.
- [16] Breckenridge JD, McAuley JH, Ginn KA. Motor Imagery Performance and Tactile Spatial Acuity: Are They Altered in People with Frozen Shoulder? *IJERPH.* 14 ottobre 2020; 17(20):7464.
- [17] Flor H. The functional organization of the brain in chronic pain. In: *Progress in Brain Research* [Internet]. Elsevier; 2000.
Disponibile su: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0079612300290237>
- [18] Gurudut P, Godse AN. Effectiveness of graded motor imagery in subjects with frozen shoulder: a pilot randomized controlled trial. *Korean J Pain.* 1 aprile 2022; 35(2):152–9.
- [19] Moseley GL. Graded motor imagery for pathologic pain: A randomized controlled trial. *Neurology.* 26 dicembre 2006; 67(12):2129–34.
- [20] Moseley GL, Flor H. Targeting Cortical Representations in the Treatment of Chronic Pain: A Review. *Neurorehabil Neural Repair.* luglio 2012; 26(6):646–52.
- [21] Foell J, Bekrater-Bodmann R, Diers M, Flor H. Mirror therapy for phantom limb pain: Brain changes and the role of body representation: Mirror therapy for phantom limb pain. *EJP.* maggio 2014; 18(5):729–39.
- [22] Başkaya MÇ, Erçalık C, Karataş Kır Ö, Erçalık T, Tuncer T. The efficacy of mirror therapy in patients with adhesive capsulitis: A randomized, prospective, controlled study. *BMR.* 28 novembre 2018; 31(6):1177–82.

- [23]** Gurudut P, Godse AN. Effectiveness of graded motor imagery in subjects with frozen shoulder: a pilot randomized controlled trial. *Korean J Pain*. 1 aprile 2022; 35(2):152–9.
- [24]** Hekim Ö, Çolak TK, Bonab MAR. The effect of mirror therapy in patients with frozen shoulder. *Shoulder & Elbow*. aprile 2023; 15(2):218–27.
- [25]** Hoyek N, Di Rienzo F, Collet C, Hoyek F, Guillot A. The therapeutic role of motor imagery on the functional rehabilitation of a stage II shoulder impingement syndrome. *Disability and Rehabilitation*. giugno 2014; 36(13):1113–9.
- [26]** Mena-del Horno S, Balasch-Bernat M, Louw A, Luque-Suarez A, Rodríguez-Brazzarola P, Navarro-Ledesma S, et al. Is there any benefit of adding a Central Nervous System focused intervention to a manual therapy and home stretching program for people with frozen shoulder? A randomized controlled trial. *Journal of Shoulder and Elbow Surgery*. marzo 2023; S1058274623002914.
- [27]** Mena-del Horno S, Balasch-Bernat M, Dueñas L, Reis F, Louw A, Lluch E. Laterality judgement and tactile acuity in patients with frozen shoulder: A cross-sectional study. *Musculoskeletal Science and Practice*. giugno 2020; 47:102136.
- [28]** Mena-del Horno S, Dueñas L, Lluch E, Louw A, Luque-Suarez A, Mertens MG, et al. A Central Nervous System Focused Treatment Program for People with Frozen Shoulder: A Feasibility Study. *IJERPH*. 24 febbraio 2022; 19(5):2628.
- [29]** Louw A, Puentedura EJ, Reese D, Parker P, Miller T, Mintken PE. Immediate Effects of Mirror Therapy in Patients With Shoulder Pain and Decreased Range of Motion. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. ottobre 2017; 98(10):1941–7.
- [30]** Louw A, Schmidt SG, Louw C, Puentedura EJ. Moving without moving: immediate management following lumbar spine surgery using a graded motor imagery approach: a case report. *Physiotherapy Theory and Practice*. 3 ottobre 2015; 31(7):509–17.

8. ALLEGATI

ROB 2.0

Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2) SHORT VERSION (CRIBSHEET)

Edited by Julian PT Higgins, Jelena Savović, Matthew J Page, Jonathan AC Sterne
on behalf of the RoB 2 Development Group

Version of 22 August 2019

The development of the RoB 2 tool was supported by the MRC Network of Hubs for Trials Methodology Research (MR/L004933/2- N61), with the support of the host MRC ConDuCT-II Hub (Collaboration and innovation for Difficult and Complex randomised controlled Trials In Invasive procedures - MR/K025643/1), by MRC research grant MR/M025209/1, and by a grant from The Cochrane Collaboration.



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Preliminary considerations

Study design	
☐ Individually-randomized parallel-group trial	
☐ Cluster-randomized parallel-group trial	
☐ Individually randomized cross-over (or other matched) trial	
For the purposes of this assessment, the interventions being compared are defined as	
Experimental:	Comparator:
Specify which outcome is being assessed for risk of bias	
Specify the numerical result being assessed. In case of multiple alternative analyses being presented, specify the numeric result (e.g. RR = 1.52 (95% CI 0.83 to 2.77) and/or a reference (e.g. to a table, figure or paragraph) that uniquely defines the result being assessed.	
Is the review team's aim for this result...?	
☐ to assess the effect of <i>assignment to intervention</i> (the 'intention-to-treat' effect)	
☐ to assess the effect of <i>adhering to intervention</i> (the 'per-protocol' effect)	
If the aim is to assess the effect of <i>adhering to intervention</i>, select the deviations from intended intervention that should be addressed (at least one must be checked):	
☐ occurrence of non-protocol interventions	
☐ failures in implementing the intervention that could have affected the outcome	
☐ non-adherence to their assigned intervention by trial participants	

Which of the following sources were obtained to help inform the risk-of-bias assessment? (tick as many as apply)

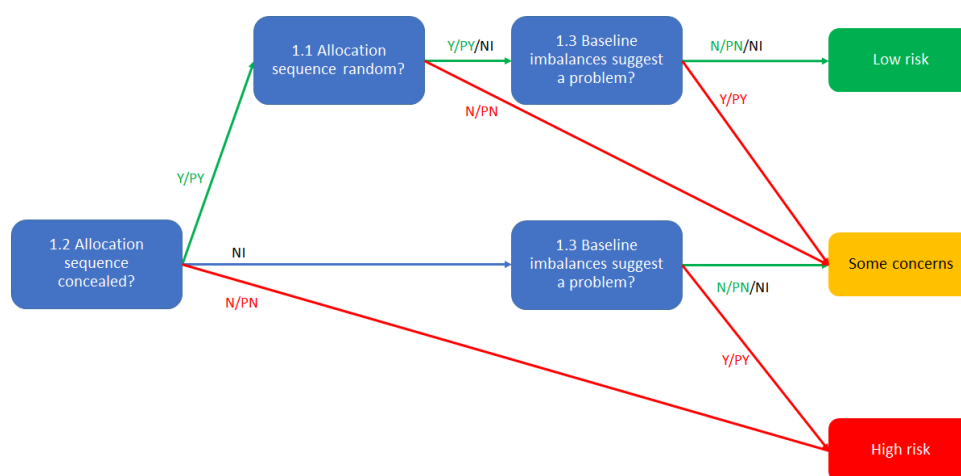
- ☐ Journal article(s)
- ☐ Trial protocol
- ☐ Statistical analysis plan (SAP)
- ☐ Non-commercial trial registry record (e.g. ClinicalTrials.gov record)
- ☐ Company-owned trial registry record (e.g. GSK Clinical Study Register record)
- ☐ "Grey literature" (e.g. unpublished thesis)
- ☐ Conference abstract(s) about the trial
- ☐ Regulatory document (e.g. Clinical Study Report, Drug Approval Package)
- ☐ Research ethics application
- ☐ Grant database summary (e.g. NIH RePORTER or Research Councils UK Gateway to Research)
- ☐ Personal communication with trialist
- ☐ Personal communication with the sponsor

Domain 1: Risk of bias arising from the randomization process

Signalling questions	Elaboration	Response options
1.1 Was the allocation sequence random?	Answer 'Yes' if a random component was used in the sequence generation process. Examples include computer-generated random numbers; reference to a random number table; coin tossing; shuffling cards or envelopes; throwing dice; or drawing lots. Minimization is generally implemented with a random element (at least when the scores are equal), so an allocation sequence that is generated using minimization should generally be considered to be random. Answer 'No' if no random element was used in generating the allocation sequence or the sequence is predictable. Examples include alternation; methods based on dates (of birth or admission); patient record numbers; allocation decisions made by clinicians or participants; allocation based on the availability of the intervention; or any other systematic or haphazard method. Answer 'No information' if the only information about randomization methods is a statement that the study is randomized. In some situations a judgement may be made to answer 'Probably no' or 'Probably yes'. For example, , in the context of a large trial run by an experienced clinical trials unit, absence of specific information about generation of the randomization sequence, in a paper published in a journal with rigorously enforced word count limits, is likely to result in a response of 'Probably yes' rather than 'No information'. Alternatively, if other (contemporary) trials by the same investigator team have clearly used non-random sequences, it might be reasonable to assume that the current study was done using similar methods.	Y/PY/PN/N/NI
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	Answer 'Yes' if the trial used any form of remote or centrally administered method to allocate interventions to participants, where the process of allocation is controlled by an external unit or organization, independent of the enrolment personnel (e.g. independent central pharmacy, telephone or internet-based randomization service providers). Answer 'Yes' if envelopes or drug containers were used appropriately. Envelopes should be opaque, sequentially numbered, sealed with a tamper-proof seal and opened only after the envelope has been irreversibly assigned to the participant. Drug containers should be sequentially numbered and of identical appearance, and dispensed or administered only after they have been irreversibly assigned to the participant. This level of detail is rarely provided in reports, and a judgement may be required to justify an answer of 'Probably yes' or 'Probably no'. Answer 'No' if there is reason to suspect that the enrolling investigator or the participant had knowledge of the forthcoming allocation.	Y/PY/PN/N/NI

1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	<i>Note that differences that are compatible with chance do not lead to a risk of bias. A small number of differences identified as ‘statistically significant’ at the conventional 0.05 threshold should usually be considered to be compatible with chance.</i> Answer ‘No’ if no imbalances are apparent or if any observed imbalances are compatible with chance. Answer ‘Yes’ if there are imbalances that indicate problems with the randomization process, including: (1) substantial differences between intervention group sizes, compared with the intended allocation ratio; or (2) a substantial excess in statistically significant differences in baseline characteristics between intervention groups, beyond that expected by chance; or (3) imbalance in one or more key prognostic factors, or baseline measures of outcome variables, that is very unlikely to be due to chance and for which the between-group difference is big enough to result in bias in the intervention effect estimate. Also answer ‘Yes’ if there are other reasons to suspect that the randomization process was problematic: (4) excessive similarity in baseline characteristics that is not compatible with chance. Answer ‘No information’ when there is no <i>useful</i> baseline information available (e.g. abstracts, or studies that reported only baseline characteristics of participants in the final analysis). The answer to this question should not influence answers to questions 1.1 or 1.2. For example, if the trial has large baseline imbalances, but authors report adequate randomization methods, questions 1.1 and 1.2 should still be answered on the basis of the reported adequate methods, and any concerns about the imbalance should be raised in the answer to the question 1.3 and reflected in the domain-level risk-of-bias judgement. Trialists may undertake analyses that attempt to deal with flawed randomization by controlling for imbalances in prognostic factors at baseline. To remove the risk of bias caused by problems in the randomization process, it would be necessary to know, and measure, all the prognostic factors that were imbalanced at baseline. It is unlikely that all important prognostic factors are known and measured, so such analyses will at best reduce the risk of bias. If review authors wish to assess the risk of bias in a trial that controlled for baseline imbalances in order to mitigate failures of randomization, the study should be assessed using the ROBINS-I tool.	Y/PY/PN/N/NI
Risk-of-bias judgement	See algorithm.	Low / High / Some concerns

Optional: What is the predicted direction of bias arising from the randomization process?	If the likely direction of bias can be predicted, it is helpful to state this. The direction might be characterized either as being towards (or away from) the null, or as being in favour of one of the interventions.	NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable
--	--	---



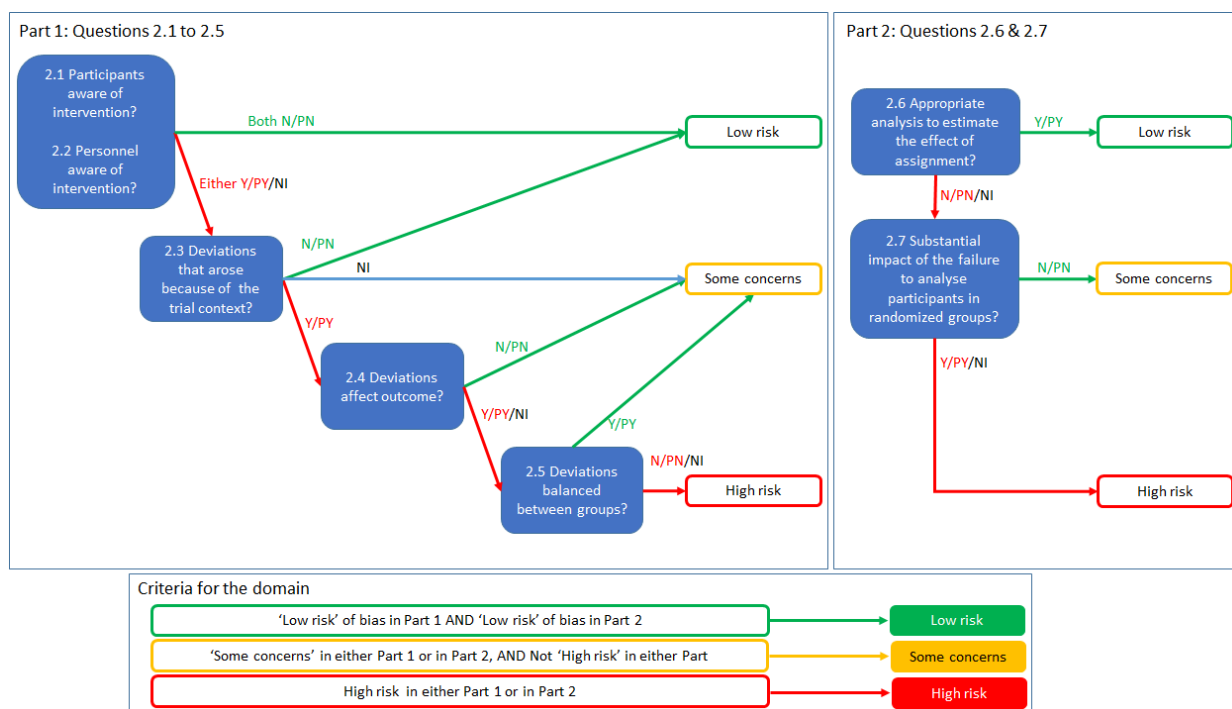
Algorithm for suggested judgement of risk of bias arising from the randomization process

Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions (*effect of assignment to intervention*)

Signalling questions	Elaboration	Response options
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	If participants are aware of their assigned intervention it is more likely that health-related behaviours will differ between the intervention groups. Blinding participants, most commonly through use of a placebo or sham intervention, may prevent such differences. If participants experienced side effects or toxicities that they knew to be specific to one of the interventions, answer this question 'Yes' or 'Probably yes'.	Y/PY/PN/N/NI
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	If carers or people delivering the interventions are aware of the assigned intervention then its implementation, or administration of non-protocol interventions, may differ between the intervention groups. Blinding may prevent such differences. If participants experienced side effects or toxicities that carers or people delivering the interventions knew to be specific to one of the interventions, answer question 'Yes' or 'Probably yes'. If randomized allocation was not concealed, then it is likely that carers and people delivering the interventions were aware of participants' assigned intervention during the trial.	Y/PY/PN/N/NI

2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the trial context?	For the effect of assignment to intervention, this domain assesses problems that arise when changes from assigned intervention that are inconsistent with the trial protocol arose because of the trial context. We use the term trial context to refer to effects of recruitment and engagement activities on trial participants and when trial personnel (carers or people delivering the interventions) undermine the implementation of the trial protocol in ways that would not happen outside the trial. For example, the process of securing informed consent may lead participants subsequently assigned to the comparator group to feel unlucky and therefore seek the experimental intervention, or other interventions that improve their prognosis. Answer 'Yes' or 'Probably yes' only if there is evidence, or strong reason to believe, that the trial context led to failure to implement the protocol interventions or to implementation of interventions not allowed by the protocol. Answer 'No' or 'Probably no' if there were changes from assigned intervention that are inconsistent with the trial protocol, such as non-adherence to intervention, but these are consistent with what could occur outside the trial context. Answer 'No' or 'Probably no' for changes to intervention that are consistent with the trial protocol, for example cessation of a drug intervention because of acute toxicity or use of additional interventions whose aim is to treat consequences of one of the intended interventions. If blinding is compromised because participants report side effects or toxicities that are specific to one of the interventions, answer 'Yes' or 'Probably yes' only if there were changes from assigned intervention that are inconsistent with the trial protocol and arose because of the trial context. The answer 'No information' may be appropriate, because trialists do not always report whether deviations arose because of the trial context.	NA/Y/PY/PN/N/NI
2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	Changes from assigned intervention that are inconsistent with the trial protocol and arose because of the trial context will impact on the intervention effect estimate if they affect the outcome, but not otherwise.	NA/Y/PY/PN/N/NI

2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	Changes from assigned intervention that are inconsistent with the trial protocol and arose because of the trial context are more likely to impact on the intervention effect estimate if they are not balanced between the intervention groups.	NA/Y/PY/PN/N/NI
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Both intention-to-treat (ITT) analyses and modified intention-to-treat (mITT) analyses excluding participants with missing outcome data should be considered appropriate. Both naïve 'per-protocol' analyses (excluding trial participants who did not receive their assigned intervention) and 'as treated' analyses (in which trial participants are grouped according to the intervention that they received, rather than according to their assigned intervention) should be considered inappropriate. Analyses excluding eligible trial participants post-randomization should also be considered inappropriate, but post-randomization exclusions of ineligible participants (when eligibility was not confirmed until after randomization, and could not have been influenced by intervention group assignment) can be considered appropriate.	Y/PY/PN/N/NI
2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	This question addresses whether the number of participants who were analysed in the wrong intervention group, or excluded from the analysis, was sufficient that there could have been a substantial impact on the result. It is not possible to specify a precise rule: there may be potential for substantial impact even if fewer than 5% of participants were analysed in the wrong group or excluded, if the outcome is rare or if exclusions are strongly related to prognostic factors.	NA/Y/PY/PN/N/NI
Risk-of-bias judgement	See algorithm.	Low / High / Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from intended interventions?	If the likely direction of bias can be predicted, it is helpful to state this. The direction might be characterized either as being towards (or away from) the null, or as being in favour of one of the interventions.	NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

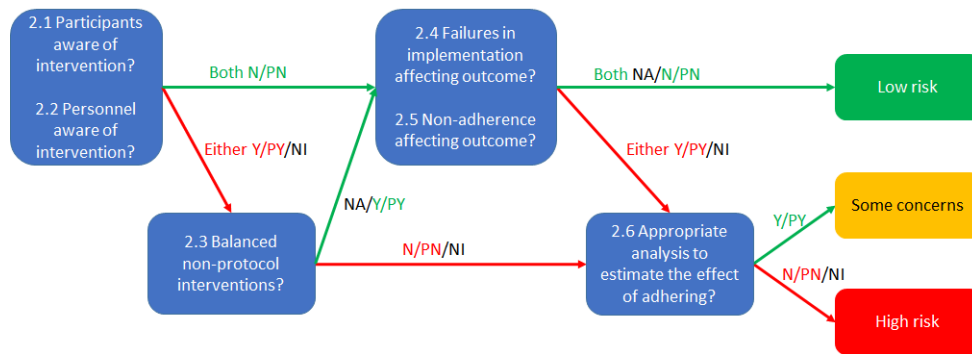


Algorithm for suggested judgement of risk of bias due to deviations from the intended interventions (effect of assignment to intervention)

Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions (*effect of adhering to intervention*)

Signalling questions	Elaboration	Response options
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	If participants are aware of their assigned intervention it is more likely that health-related behaviours will differ between the intervention groups. Blinding participants, most commonly through use of a placebo or sham intervention, may prevent such differences. If participants experienced side effects or toxicities that they knew to be specific to one of the interventions, answer this question 'Yes' or 'Probably yes'.	Y/PY/PN/N/NI
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	If carers or people delivering the interventions are aware of the assigned intervention then its implementation, or administration of non-protocol interventions, may differ between the intervention groups. Blinding may prevent such differences. If participants experienced side effects or toxicities that carers or people delivering the interventions knew to be specific to one of the interventions, answer 'Yes' or 'Probably yes'. If randomized allocation was not concealed, then it is likely that carers and people delivering the interventions were aware of participants' assigned intervention during the trial.	Y/PY/PN/N/NI
2.3. [If applicable:] If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were important non-protocol interventions balanced across intervention groups?	This question is asked only if the preliminary considerations specify that the assessment will address imbalance of important non-protocol interventions between intervention groups. Important non-protocol interventions are the additional interventions or exposures that: (1) are inconsistent with the trial protocol; (2) trial participants might receive with or after starting their assigned intervention; and (3) are prognostic for the outcome. Risk of bias will be higher if there is imbalance in such interventions between the intervention groups.	NA/Y/PY/PN/N/NI
2.4. [If applicable:] Were there failures in implementing the intervention that could have affected the outcome?	This question is asked only if the preliminary considerations specify that the assessment will address failures in implementing the intervention that could have affected the outcome. Risk of bias will be higher if the intervention was not implemented as intended by, for example, the health care professionals delivering care. Answer 'No' or 'Probably no' if implementation of the intervention was successful for most participants.	NA/Y/PY/PN/N/NI
2.5. [If applicable:] Was there non-adherence to the assigned intervention regimen that could have affected participants' outcomes?	This question is asked only if the preliminary considerations specify that the assessment will address non-adherence that could have affected participants' outcomes. Non-adherence includes imperfect compliance with a sustained intervention, cessation of intervention, crossovers to the comparator intervention and switches to another active intervention. Consider available information on the proportion of study participants who continued with their assigned intervention throughout follow up, and answer 'Yes' or 'Probably yes' if the proportion who did not adhere is high enough to raise concerns. Answer 'No' for studies of interventions that are administered once, so that imperfect adherence is not possible, and all or most participants received the assigned intervention.	NA/Y/PY/PN/N/NI

2.6. If N/PN/NI to 2.3, or Y/PY/NI to 2.4 or 2.5: Was an appropriate analysis used to estimate the effect of adhering to the intervention?	Both 'naïve' per-protocol analyses (excluding trial participants who did not receive their allocated intervention) and 'as treated' analyses (comparing trial participants according to the intervention they actually received) will usually be inappropriate for estimating the effect of adhering to intervention (the 'per-protocol' effect). However, it is possible to use data from a randomized trial to derive an unbiased estimate of the effect of adhering to intervention. Examples of appropriate methods include: (1) instrumental variable analyses to estimate the effect of receiving the assigned intervention in trials in which a single intervention, administered only at baseline and with all-or-nothing adherence, is compared with standard care; and (2) inverse probability weighting to adjust for censoring of participants who cease adherence to their assigned intervention, in trials of sustained treatment strategies. These methods depend on strong assumptions, which should be appropriate and justified if the answer to this question is 'Yes' or 'Probably yes'. It is possible that a paper reports an analysis based on such methods without reporting information on the deviations from intended intervention, but it would be hard to judge such an analysis to be appropriate in the absence of such information. If an important non-protocol intervention was administered to all participants in one intervention group, adjustments cannot be made to overcome this. Some examples of analysis strategies that would not be appropriate to estimate the effect of adhering to intervention are (i) 'Intention to treat (ITT) analysis', (ii) 'per protocol analysis', (iii) 'as-treated analysis', (iv) 'analysis by treatment received'.	NA/Y/PY/PN/N/NI
Risk-of-bias judgement	See algorithm.	Low / High / Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from intended interventions?	If the likely direction of bias can be predicted, it is helpful to state this. The direction might be characterized either as being towards (or away from) the null, or as being in favour of one of the interventions.	NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

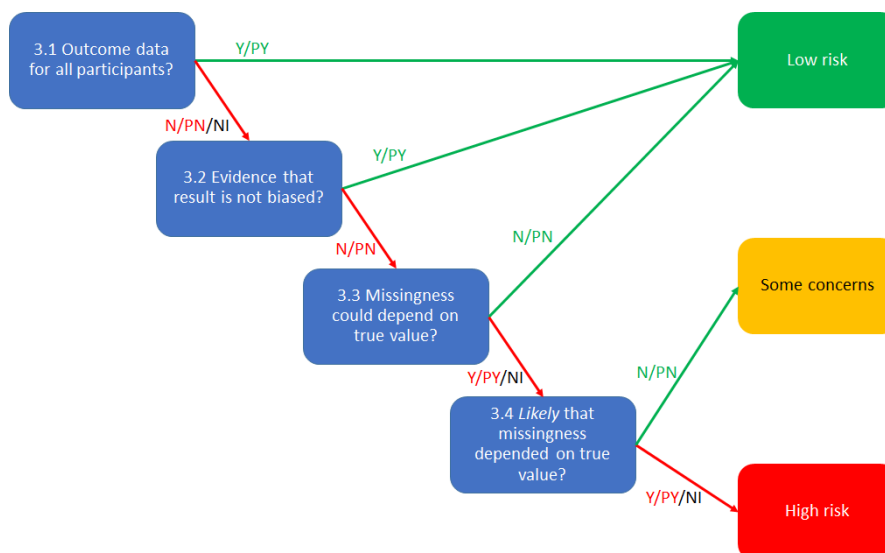


Algorithm for suggested judgement of risk of bias due to deviations from the intended interventions (effect of adhering to intervention)

Domain 3: Risk of bias due to missing outcome data

Signalling questions	Elaboration	Response options
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	The appropriate study population for an analysis of the intention to treat effect is all randomized participants. “Nearly all” should be interpreted as that the number of participants with missing outcome data is sufficiently small that their outcomes, whatever they were, could have made no important difference to the estimated effect of intervention. For continuous outcomes, availability of data from 95% of the participants will often be sufficient. For dichotomous outcomes, the proportion required is directly linked to the risk of the event. If the observed number of events is much greater than the number of participants with missing outcome data, the bias would necessarily be small. Only answer ‘No information’ if the trial report provides no information about the extent of missing outcome data. This situation will usually lead to a judgement that there is a high risk of bias due to missing outcome data. Note that imputed data should be regarded as missing data, and not considered as ‘outcome data’ in the context of this question.	Y/PY/PN/N/NI
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?	Evidence that the result was not biased by missing outcome data may come from: (1) analysis methods that correct for bias; or (2) sensitivity analyses showing that results are little changed under a range of plausible assumptions about the relationship between missingness in the outcome and its true value. However, imputing the outcome variable, either through methods such as ‘last-observation-carried-forward’ or via multiple imputation based only on intervention group, should not be assumed to correct for bias due to missing outcome data.	NA/Y/PY/PN/N
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	If loss to follow up, or withdrawal from the study, could be related to participants’ health status, then it is possible that missingness in the outcome was influenced by its true value. However, if all missing outcome data occurred for documented reasons that are unrelated to the outcome then the risk of bias due to missing outcome data will be low (for example, failure of a measuring device or interruptions to routine data collection). In time-to-event analyses, participants censored during trial follow-up, for example because they withdrew from the study, should be regarded as having missing outcome data, even though some of their follow up is included in the analysis. Note that such participants may be shown as included in analyses in CONSORT flow diagrams.	NA/Y/PY/PN/N/NI

3.4 If <u>Y/PY/NI</u> to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	This question distinguishes between situations in which (i) missingness in the outcome could depend on its true value (assessed as ‘Some concerns’) from those in which (ii) it is likely that missingness in the outcome depended on its true value (assessed as ‘High risk of bias’). Five reasons for answering ‘Yes’ are: 1. Differences between intervention groups in the proportions of missing outcome data. If there is a difference between the effects of the experimental and comparator interventions on the outcome, and the missingness in the outcome is influenced by its true value, then the proportions of missing outcome data are likely to differ between intervention groups. Such a difference suggests a risk of bias due to missing outcome data, because the trial result will be sensitive to missingness in the outcome being related to its true value. For time-to-event data, the analogue is that rates of censoring (loss to follow-up) differ between the intervention groups. 2. Reported reasons for missing outcome data provide evidence that missingness in the outcome depends on its true value; 3. Reported reasons for missing outcome data differ between the intervention groups; 4. The circumstances of the trial make it likely that missingness in the outcome depends on its true value. For example, in trials of interventions to treat schizophrenia it is widely understood that continuing symptoms make drop out more likely. 5. In time-to-event analyses, participants’ follow up is censored when they stop or change their assigned intervention, for example because of drug toxicity or, in cancer trials, when participants switch to second-line chemotherapy. Answer ‘No’ if the analysis accounted for participant characteristics that are likely to explain the relationship between missingness in the outcome and its true value.	NA/ <u>Y/PY</u> / <u>PN/N</u> /NI
Risk-of-bias judgement	See algorithm.	Low / High / Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias due to missing outcome data?	If the likely direction of bias can be predicted, it is helpful to state this. The direction might be characterized either as being towards (or away from) the null, or as being in favour of one of the interventions.	NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

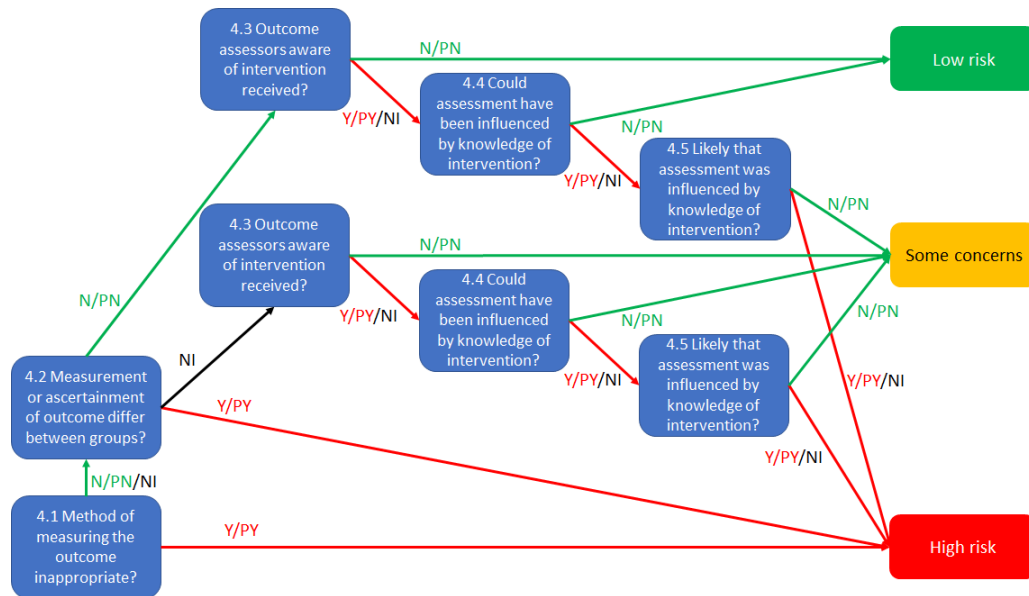


Algorithm for suggested judgement of risk of bias due to missing outcome data

Domain 4: Risk of bias in measurement of the outcome

Signalling questions	Elaboration	Response options
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	This question aims to identify methods of outcome measurement (data collection) that are unsuitable for the outcome they are intended to evaluate. The question <i>does not</i> aim to assess whether the choice of outcome being evaluated was sensible (e.g. because it is a surrogate or proxy for the main outcome of interest). In most circumstances, for pre-specified outcomes, the answer to this question will be 'No' or 'Probably no'. Answer 'Yes' or 'Probably yes' if the method of measuring the outcome is inappropriate, for example because: (1) it is unlikely to be sensitive to plausible intervention effects (e.g. important ranges of outcome values fall outside levels that are detectable using the measurement method); or (2) the measurement instrument has been demonstrated to have poor validity.	Y/PY/PN/N/NI
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	Comparable methods of outcome measurement (data collection) involve the same measurement methods and thresholds, used at comparable time points. Differences between intervention groups may arise because of 'diagnostic detection bias' in the context of passive collection of outcome data, or if an intervention involves additional visits to a healthcare provider, leading to additional opportunities for outcome events to be identified.	Y/PY/PN/N/NI
4.3 If N/PN/NI to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	Answer 'No' if outcome assessors were blinded to intervention status. For participant-reported outcomes, the outcome assessor is the study participant.	NA/Y/PY/PN/N/NI
4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	Knowledge of the assigned intervention could influence participant-reported outcomes (such as level of pain), observer-reported outcomes involving some judgement, and intervention provider decision outcomes. They are unlikely to influence observer-reported outcomes that do not involve judgement, for example all-cause mortality.	NA/Y/PY/PN/N/NI

4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	This question distinguishes between situations in which (i) knowledge of intervention status could have influenced outcome assessment but there is no reason to believe that it did (assessed as 'Some concerns') from those in which (ii) knowledge of intervention status was likely to influence outcome assessment (assessed as 'High'). When there are strong levels of belief in either beneficial or harmful effects of the intervention, it is more likely that the outcome was influenced by knowledge of the intervention received. Examples may include patient-reported symptoms in trials of homeopathy, or assessments of recovery of function by a physiotherapist who delivered the intervention.	NA/Y/PY/PN/N/NI
Risk-of-bias judgement	See algorithm.	Low / High / Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias in measurement of the outcome?	If the likely direction of bias can be predicted, it is helpful to state this. The direction might be characterized either as being towards (or away from) the null, or as being in favour of one of the interventions.	NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable



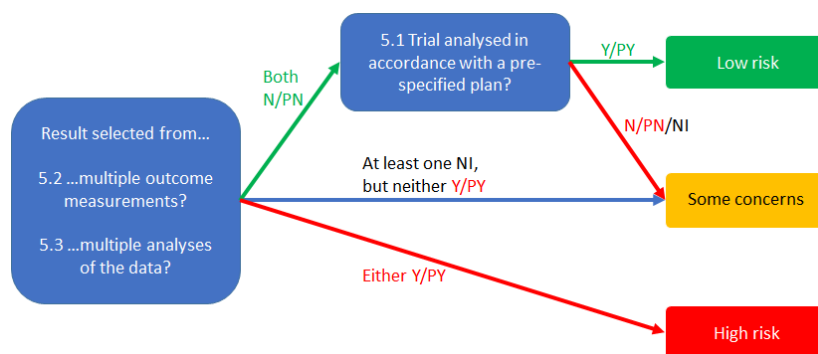
Algorithm for suggested judgement of risk of bias in measurement of the outcome

Domain 5: Risk of bias in selection of the reported result

Signalling questions	Elaboration	Response options
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	If the researchers' pre-specified intentions are available in sufficient detail, then planned outcome measurements and analyses can be compared with those presented in the published report(s). To avoid the possibility of selection of the reported result, finalization of the analysis intentions must precede availability of unblinded outcome data to the trial investigators. Changes to analysis plans that were made before unblinded outcome data were available, or that were clearly unrelated to the results (e.g. due to a broken machine making data collection impossible) do not raise concerns about bias in selection of the reported result.	Y/PY/PN/N/NI
Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from...		
5.2. ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	A particular outcome domain (i.e. a true state or endpoint of interest) may be measured in multiple ways. For example, the domain pain may be measured using multiple scales (e.g. a visual analogue scale and the McGill Pain Questionnaire), each at multiple time points (e.g. 3, 6 and 12 weeks post-treatment). If multiple measurements were made, but only one or a subset is reported on the basis of the results (e.g. statistical significance), there is a high risk of bias in the fully reported result. Attention should be restricted to outcome measurements that are eligible for consideration by the RoB 2 tool user. For example, if only a result using a specific measurement scale is eligible for inclusion in a meta-analysis (e.g. Hamilton Depression Rating Scale), and this is reported by the trial, then there would not be an issue of selection even if this result was reported (on the basis of the results) in preference to the result from a different measurement scale (e.g. Beck Depression Inventory). Answer 'Yes' or 'Probably yes' if: There is clear evidence (usually through examination of a trial protocol or statistical analysis plan) that a domain was measured in multiple eligible ways, but data for only one or a subset of measures is fully reported (without justification), and the fully reported result is likely to have been selected on the basis of the results. Selection on the basis of the results can arise from a desire for findings to be newsworthy, sufficiently noteworthy to merit publication, or to confirm a prior hypothesis. For example, trialists who have a preconception, or vested interest in showing, that an	Y/PY/PN/N/NI

	experimental intervention is beneficial may be inclined to report outcome measurements selectively that are favourable to the experimental intervention. Answer 'No' or 'Probably no' if: There is clear evidence (usually through examination of a trial protocol or statistical analysis plan) that all eligible reported results for the outcome domain correspond to all intended outcome measurements. or There is only one possible way in which the outcome domain can be measured (hence there is no opportunity to select from multiple measures). or Outcome measurements are inconsistent across different reports on the same trial, but the trialists have provided the reason for the inconsistency and it is not related to the nature of the results. Answer 'No information' if: Analysis intentions are not available, or the analysis intentions are not reported in sufficient detail to enable an assessment, and there is more than one way in which the outcome domain could have been measured.	
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	A particular outcome measurement may be analysed in multiple ways. Examples include: unadjusted and adjusted models; final value vs change from baseline vs analysis of covariance; transformations of variables; different definitions of composite outcomes (e.g. 'major adverse event'); conversion of continuously scaled outcome to categorical data with different cut-points; different sets of covariates for adjustment; and different strategies for dealing with missing data. Application of multiple methods generates multiple effect estimates for a specific outcome measurement. If multiple estimates are generated but only one or a subset is reported on the basis of the results (e.g. statistical significance), there is a high risk of bias in the fully reported result. Attention should be restricted to analyses that are eligible for consideration by the RoB 2 tool user. For example, if only the result from an analysis of post-intervention values is eligible for inclusion in a meta-analysis (e.g. at 12 weeks after randomization), and this is reported by the trial, then there would not be an issue of selection even if this result was reported (on the basis of the results) in preference to the result from an analysis of changes from baseline. Answer 'Yes' or 'Probably yes' if:	Y/PY/PN/N/NI

	There is clear evidence (usually through examination of a trial protocol or statistical analysis plan) that a measurement was analysed in multiple eligible ways, but data for only one or a subset of analyses is fully reported (without justification), and the fully reported result is likely to have been selected on the basis of the results. Selection on the basis of the results arises from a desire for findings to be newsworthy, sufficiently noteworthy to merit publication, or to confirm a prior hypothesis. For example, trialists who have a preconception or vested interest in showing that an experimental intervention is beneficial may be inclined to selectively report analyses that are favourable to the experimental intervention. Answer 'No' or 'Probably no' if: There is clear evidence (usually through examination of a trial protocol or statistical analysis plan) that all eligible reported results for the outcome measurement correspond to all intended analyses. or There is only one possible way in which the outcome measurement can be analysed (hence there is no opportunity to select from multiple analyses). or Analyses are inconsistent across different reports on the same trial, but the trialists have provided the reason for the inconsistency and it is not related to the nature of the results. Answer 'No information' if: Analysis intentions are not available, or the analysis intentions are not reported in sufficient detail to enable an assessment, and there is more than one way in which the outcome measurement could have been analysed.	
Risk-of-bias judgement	See algorithm.	Low / High / Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias due to selection of the reported result?	If the likely direction of bias can be predicted, it is helpful to state this. The direction might be characterized either as being towards (or away from) the null, or as being in favour of one of the interventions.	NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable



Algorithm for suggested judgement of risk of bias in selection of the reported result

Overall risk of bias

Risk-of-bias judgement		Low / High / Some concerns
Optional: What is the overall predicted direction of bias for this outcome?		Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable / NA

Overall risk-of-bias judgement	Criteria
Low risk of bias	The study is judged to be at low risk of bias for all domains for this result.
Some concerns	The study is judged to raise some concerns in at least one domain for this result, but not to be at high risk of bias for any domain.
High risk of bias	The study is judged to be at high risk of bias in at least one domain for this result. Or The study is judged to have some concerns for multiple domains in a way that substantially lowers confidence in the result.

The development of the RoB 2 tool was supported by the MRC Network of Hubs for Trials Methodology Research (MR/L004933/2- N61), with the support of the host MRC ConDuCT-II Hub (Collaboration and innovation for Difficult and Complex randomised controlled Trials In Invasive procedures - MR/K025643/1), by MRC research grant MR/M025209/1, and by a grant from The Cochrane Collaboration.



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).