



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. 2015/2016

Campus Universitario di Savona

L'EFFICACIA DELLA TERAPIA MANUALE NEL TRATTAMENTO DELLE CEFALEE PRIMARIE: REVISIONE SISTEMATICA DELLA LETTERATURA

Candidate:

Dott.ssa FT Serena FIORITO

Dott.ssa FT Simona PARRAVICINI

Relatore:

Dott. FT OMT

Luca FALSIROLI MAISTRELLO

ABSTRACT

Background: Il *mal di testa* è uno dei disturbi invalidanti più diffusi tra la popolazione, soprattutto femminile. Spesso il trattamento usuale delle cefalee primarie (*emicrania MH, cefalea di tipo tensivo TTH e cefalea a grappolo CH*) è farmacologico; recenti lavori indicano che anche il trattamento manuale può portare beneficio nel ridurre la *frequenza, l'intensità* o la *durata* degli attacchi.

Obiettivo: Lo scopo del lavoro è effettuare una revisione sistematica della letteratura mirata ad individuare l'efficacia della terapia manuale in termini di risultati su *frequenza, intensità e durata* degli attacchi in pazienti con cefalee primarie.

Materiali e metodi: La ricerca è stata effettuata consultando le banche dati *COCHRANE, EMBASE, MEDLINE e PEDro*; i risultati sono aggiornati a Ottobre 2016. Gli studi clinici randomizzati controllati (*RCTs*) dovevano riferirsi a qualsiasi intervento di terapia manuale su soggetti adulti con diagnosi di cefalea primaria, escludendo qualsiasi altro trattamento fisioterapico o farmacologico. Le misure di esito dei *trial* dovevano comprendere almeno una tra *frequenza* dell'attacco, *intensità* e *durata* dell'attacco. La qualità metodologica è stata quantificata mediante la scala *PEDro*; la forza delle evidenze mediante il *metodo GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)*.

Risultati: 15 articoli sono risultati idonei: 4 *RCTs* sulla *MH*, 11 *RCTs* sulla *TTH*, nessuno studio sulla *CH*. Il punteggio *PEDro* varia tra 3 e 9 (media 5.9 – DS 1.7). Il campione totale è di 1128 soggetti (287 M, 841 F) di età compresa tra 18 e 70 anni (38,6 media – DS 2,83). Sono proposti diversi protocolli di trattamento comprendenti *tecniche articolari (mobilizzazioni, manipolazioni del distretto cervicale), tecniche sui tessuti molli (compressione ischemica, inibizione dei punti trigger, digitopressione, massaggio trasverso profondo, myofascial release, rilasciamento post-isometrico, stretching)* o la combinazione di entrambe, con o senza supplemento della normale terapia farmacologica.

Conclusioni: Nei soggetti con *MH* il trattamento manuale mirato ai tessuti molli e alla componente articolare può essere di supporto alla normale terapia farmacologica per ridurre *frequenza* e *intensità* (ev. moderata) e *durata* degli episodi (ev. molto bassa). Nei soggetti con *TTH* il trattamento indirizzato ai tessuti molli eventualmente combinato con tecniche articolari del rachide cervicale ha mostrato un'evidenza moderata nel ridurre la *frequenza* della cefalea e una bassa evidenza nel ridurre *intensità* e *durata* degli attacchi. In alcuni *trial* gli effetti ottenuti sono stati talvolta piccoli e non clinicamente rilevanti; ciò suggerisce l'importanza di realizzare ulteriori studi di alta qualità metodologica per dare consistenza e validità ai risultati finora ottenuti.

Keywords: Primary Headaches, Migraine, Tension-Type Headache, Cluster Headache, Manual Therapy, Attack Frequency, Pain Intensity, Pain Duration.

Sommario

1. INTRODUZIONE	1
2. CEFALEE PRIMARIE.....	2
2.1 EMICRANIA.....	2
2.1.1 Criteri diagnostici.....	2
2.1.2 Fisiopatologia.....	2
2.2 CEFALEA DI TIPO TENSIVO.....	3
2.2.1 Criteri diagnostici.....	3
2.2.2 Fisiopatologia.....	4
2.3 CEFALEA A GRAPPOLO	4
2.3.1 Criteri diagnostici.....	4
2.3.2 Fisiopatologia.....	5
3. TRATTAMENTO DELLE CEFALEE	6
3.1 STATO DELL'ARTE.....	6
3.2 TRATTAMENTI PREVENTIVI.....	6
3.3 APPROCCI NON FARMACOLOGICI.....	7
4. SCOPO DELLA REVISIONE	9
5. MATERIALI E METODI	10
5.1 STRATEGIA DI RICERCA E FONTI DI INFORMAZIONE.....	10
5.2 CRITERI DI ELEGGIBILITÀ.....	10
5.2.1 Criteri di inclusione	10
5.2.2 Criteri di esclusione	11
5.3 SELEZIONE DEGLI STUDI E ESTRAZIONE DEI DATI	11
5.4 QUALITÀ METODOLOGICA DEGLI STUDI.....	11
5.5 LIVELLI DI EVIDENZA	12
6. RISULTATI	13
6.1 STUDI SELEZIONATI	13
6.2 QUALITÀ METODOLOGICA DEGLI STUDI SELEZIONATI.....	15
6.3 LIVELLI DI EVIDENZA	17
6.4 RISULTATI DEGLI STUDI.....	17
6.4.1 Emicrania (Migrane – MH).....	17
6.4.2 Cefalea di Tipo Tensivo (ETTH/CTTH).....	23

6.5 Tabella 1: Riassunto dei risultati principali degli studi inclusi.....	29
7. DISCUSSIONE	38
8. CONCLUSIONI	42
Appendice 1 - CRITERI DIAGNOSTICI.....	43
Appendice 2 - CRITERI DI INCLUSIONE ED ESCLUSIONE	45
Appendice 3 - KEYWORDS E STRINGHE DI RICERCA.....	46
Appendice 4 - TABELLE GRADE.....	51
Bibliografia	56

1. INTRODUZIONE

Con il termine *Cefalea* si intende un qualsiasi dolore generico, localizzato al capo e che risulta essere uno dei disturbi dolorosi più frequenti: la prevalenza del mal di testa nella popolazione generale è infatti superiore al 90%.¹

La cefalea rappresenta un importante problema di salute pubblica, imponendo un sostanziale onere per i pazienti affetti, per le loro famiglie, i datori di lavoro e per la società. Chi soffre di mal di testa sperimenta decrementi di salute connessi alla qualità della vita (HRQOL), e gli effetti negativi riguardano diversi aspetti: istruzione, carriera e guadagni, oltre alla vita familiare e sociale.²

Lo strumento fondamentale di classificazione delle cefalee è quello proposto nel 1998 dall'*International Headache Society (IHS)*¹; l'ultima versione aggiornata è la *III beta* pubblicata nel 2013. Le cefalee sono classificate principalmente in primarie e secondarie, e sono previste ulteriori classificazioni per ognuno di questi due gruppi. Tra le cefalee primarie troviamo l'*emicrania (Migraine - MH)*, la *cefalea di tipo tensivo (tension type headache - TTH)* e la *cefalea a grappolo (Cluster - CH)*.

2. CEFALIE PRIMARIE

2.1 EMICRANIA

L'*emicrania* è il tipo di cefalea primaria più comune con un'alta prevalenza e un ingente impatto socio-economico e personale. Nel "*Global Burden of Disease Survey*" del 2010, è stata classificata come il terzo disturbo più diffuso e la settima causa più alta di disabilità in tutto il mondo.

La prevalenza di attacchi di *emicrania* è del 17% nelle donne e del 6% negli uomini ogni anno.³ Negli Stati Uniti, il rapporto tra femmine e maschi che soffrono di *emicrania* è di 2:1.⁴

Il picco di incidenza avviene tra i 30 e i 39 anni di età. Approssimativamente il 30% delle persone in questa fascia di età soffrono di *emicrania*, di cui il 24% donne e il 7% uomini.

L'*emicrania* costituisce approssimativamente il 16% di tutte le cefalee primarie. Indicativamente il 90% dei pazienti affetti da *emicrania* sperimenta un dolore di *intensità* da moderata a severa tanto che il 75% di questi subisce un decremento significativo delle attività abituali durante l'attacco rendendo necessario nel 33% dei casi il riposo a letto.³

2.1.1 Criteri diagnostici

Secondo la *Classificazione IHS* esistono moltissimi sottotipi di *emicrania*, ma limitandosi alla pratica clinica e ai casi non eccezionali la stragrande maggioranza si limita a *emicrania* con e senza aura. L'aura è una disfunzione transitoria che può dare origine a uno o più sintomi completamente reversibili e con caratteristiche temporali piuttosto specifiche dove si sviluppa gradualmente il sintomo visivo, cui segue quello sensitivo e quello del linguaggio.

La diagnosi di *emicrania* senza aura è essenzialmente clinica, basata sui criteri diagnostici indicati dall'*IHS*; riguardo l'*emicrania* con aura i criteri indicati dall'*IHS* non riguardano le caratteristiche del dolore emicranico, ma bensì le caratteristiche dell'aura stessa (Appendice 1).

2.1.2 Fisiopatologia

La fisiopatologia dell'*emicrania* senz'aura vede il suo punto centrale nel *sistema trigemino-vascolare*. Durante l'attacco emicranico, infatti, le arterie meningee

cominciano a vasodilatarsi e riversano all'esterno sostanze algogene e mediatori dell'infiammazione, provocando così un'attivazione, sia meccanica che chimica, dei terminali nervosi trigeminali, i quali trasmettono un impulso doloroso.⁵ Questo, tuttavia, non è sufficiente per spiegare l'intera gamma di sintomi riportati dai pazienti, come ad esempio allodinia agli arti superiori ipsilaterale e controlaterale al dolore. Quindi, è molto probabile che durante l'attacco di *emicrania* avvenga anche un processo di sensibilizzazione centrale, a dimostrazione di come in circa due terzi dei pazienti si riscontri l'insorgenza di dolore provocato da stimoli non nocivi.⁶

Anche per gli individui soggetti ad aura emicranica il meccanismo di insorgenza del dolore emicranico è il medesimo⁷, tuttavia questi ultimi durante l'attacco sviluppano anche una *cortical spreading depression*, un'onda di inattivazione dell'attività elettrica della corteccia cerebrale che si diffonde a partire dal polo occipitale e spiega l'insorgenza dei sintomi visivi, sensitivi e del linguaggio.

Il dolore emicranico e l'aura possono verificarsi spontaneamente, senza nessun motivo, oppure possono essere conseguenza di alcuni stimoli esterni, che le persone che soffrono di *emicrania* imparano rapidamente a identificare come "trigger".

2.2 CEFALEA DI TIPO TENSIVO

Non meno diffusa e conosciuta rispetto all'*emicrania* è la *cefalea di tipo tensivo*. Secondo uno studio basato sulla popolazione danese, la prevalenza di *TTH* risulta molto alta (78%).⁸ Le donne sono più colpite rispetto agli uomini (rapporto femmina-maschio 5:4), l'età media di insorgenza è tra i 25 e i 30 anni con un picco di prevalenza che si verifica tra i 30 e i 39 anni e diminuisce leggermente con l'età.^{9, 10} Pochi studi condotti in Europa^{11, 12} e negli Stati Uniti¹³ hanno dimostrato che l'assenteismo risultante da *TTH* è notevole, e può essere tre volte superiore a quello osservato nell'*emicrania*.¹⁴

2.2.1 Criteri diagnostici

I criteri diagnostici per la *cefalea di tipo tensivo* sono definiti in negativo rispetto all'*emicrania*, ed è per questo che diviene più difficile porne diagnosi (Appendice 1). Distinguiamo una *forma episodica infrequente* (non più di 10 episodi/anno), una *forma episodica frequente* (più di un attacco al mese, ma al di sotto dei 15 giorni/mese) ed una *forma cronica* (attacchi per più di 15 giorni al mese, per almeno 3 mesi).

2.2.2 Fisiopatologia

Nonostante i numerosi studi clinici e neurofisiologici, la fisiopatologia sottostante la *cefalea di tipo tensivo* rimane poco compresa. Esistono però alcuni elementi obiettivi quali: *tenderness*, *hardness* e *Trigger Points*. Infatti, i pazienti con *TTH* presentano tessuti miofasciali pericranici significativamente più dolorabili e consistenti rispetto ai soggetti sani, sia quando vi è cefalea sia quando l'attacco non è in corso; inoltre è possibile riscontrare all'interno dei muscoli innervati dal nervo trigemino e dai segmenti C1-C3 dei *punti trigger*, che se stimolati elicitano un dolore simile a quello abituale.

I meccanismi miofasciali molto probabilmente sono di estrema importanza nello sviluppo della *TTH episodica*, considerando che la sensibilizzazione delle vie del dolore, causata da stimoli nocicettivi prolungati all'interno dei muscoli pericranici, sembra essere responsabile della conversione verso la forma cronica.^{15, 14}

2.3 CEFALEA A GRAPPOLO

La *cefalea a grappolo*, forma più rara rispetto agli altri tipi di cefalea primaria, ha una prevalenza media nella popolazione generale di 0,5-1 caso per mille abitanti, ed è 100 volte meno frequente rispetto all'*emicrania* e alla *cefalea di tipo tensivo*.¹

L'età all'esordio si colloca in genere tra 20 e 40 anni, e per motivi ancora sconosciuti la prevalenza è 3 volte maggiore negli uomini rispetto alle donne.

2.3.1 Criteri diagnostici

I soggetti che soffrono di *cefalea a grappolo* non presentano episodi costanti, ma gli attacchi si manifestano in periodi attivi denominati *grappoli* della durata di settimane o mesi, intervallati da fasi di remissione con durata variabile di mesi o anni (Appendice1).

Nella *cefalea a grappolo episodica* i pazienti manifestano almeno due grappoli in un arco di tempo maggiore di 7 giorni ma inferiore all'anno, separati da fasi di remissione superiori ai 15 giorni; nella *cefalea a grappolo cronica* gli attacchi si presentano da più di un anno senza remissione, oppure questa è inferiore alle due settimane; invece se il paziente presenta sintomi da poco tempo e non è ancora ben chiaro l'andamento temporale, questi presenta una *cefalea a grappolo senza periodicità precisata*.

2.3.2 Fisiopatologia

La *cefalea a grappolo* dovrebbe essere indicata genericamente anche come "*mal di testa neuro-vascolare*" in quanto il cambiamento vascolare che si osserva nella circolazione cranica è guidato dal riflesso trigemino-autonomico, veicolato dal nervo trigemino-facciale, come dimostra la distribuzione del dolore prevalentemente nella divisione oftalmica del nervo trigemino. Il disturbo fa parte delle cosiddette *cefalalgie autonome*, in quanto nel corso dell'attacco emergono sintomi dati dall'attivazione del *Sistema Nervoso Autonomo Parasimpatico*. La caratteristica clinica di periodicità circannuale e circadiana, le modifiche neuroendocrine, e gli studi di *imaging funzionale* identificano la regione ipotalamica come sito fondamentale per questo tipo di cefalea primaria^{16,17,18} Molto probabilmente, infatti, la sua fisiopatologia è caratterizzata da una disfunzione geneticamente determinata a livello ipotalamico. Questa disfunzione comporta un'alterata sensibilità dei chemocettori ipotalamici e come conseguenza si ha la comparsa degli attacchi in periodi specifici, che si manifestano clinicamente con l'attivazione del sistema trigemino-vascolare, che causa dolore, e l'attivazione del sistema Autonomo Parasimpatico, in gran parte trasportato dal VII nervo cranico.^{18,19}

3. TRATTAMENTO DELLE CEFALEE

3.1 STATO DELL'ARTE

Nella gestione dell'attacco di cefalea le strategie di trattamento farmacologico possono essere di tipo “abortivo”, che prevedono il sollievo dal dolore acuto, o “profilattico”.

Per la gestione dell'attacco acuto la strategia abortiva è di solito la strategia di prima scelta, tuttavia anche gli individui che soffrono di cefalea primaria in forma cronica, consultando il proprio medico di base, circa l'80%, ricevono anch'essi indicazioni di carattere farmacologico, considerate appunto anche per le forme croniche la prima linea di trattamento.²⁰

Le diverse forme cefalgiche rispondono in maniera efficace a specifiche terapie farmacologiche; in particolar modo, per l'attacco acuto emicranico le linee guida fornite dalla *National Institute of Health and Care Excellence (NICE)* raccomandano l'utilizzo di Triptani abbinati a Paracetamolo (o ad altro farmaco anti-infiammatorio non steroideo) in aggiunta ad un antiemetico.²¹

Nel caso delle *cefalee di tipo tensivo* molti soggetti riescono a gestire il dolore con semplici analgesici; per quanto concerne la *cefalea a grappolo* invece la strategia abortiva di prima linea prevede l'utilizzo di Sumatriptan sottocutaneo. Qualora quest'ultimo non possa essere utilizzato o sia mal tollerato, spesso si utilizza ossigeno ad alto flusso con una concentrazione al 100%.

A causa del diffuso utilizzo delle terapie farmacologiche, molto facilmente è possibile incorrere nel rischio di *overuse* di farmaci, soprattutto se aumenta la frequenza di episodi di mal di testa; ad esempio in Norvegia il 47% dei soggetti con cefalea primaria cronica abusa nel consumo di farmaci.²⁰ A fronte di questo dato la profilassi farmacologica, ma soprattutto la gestione non farmacologica, dovrebbero essere considerate ed impiegate maggiormente.^{22, 23}

3.2 TRATTAMENTI PREVENTIVI

Per quanto riguarda i trattamenti preventivi questi hanno lo scopo di ridurre la frequenza e la gravità degli attacchi, e possono contribuire a ridurre l'uso di analgesici anche se, ovviamente, non è realistico aspettarsi una completa e definitiva cessazione degli episodi di cefalea.

L'attuale linea guida *NICE* suggerisce come farmaci profilattici di prima linea per l'*emicrania* il Topiramato o un beta-bloccante; qualora entrambi risultino inefficaci o controindicati bisogna prendere in considerazione alternative come l'agopuntura, il Gabapentin, la tossina botulinica o il Riboflavin.²⁴

I soggetti che presentano forme croniche di *tension type headache* possono utilizzare come trattamenti preventivi l'Amitriptilina o il Topiramato.²¹ Invece, nella gestione delle *cefalee a grappolo* la terapia preventiva per ridurre la durata del grappolo e per aiutare a controllare il dolore viene fatta mediante Verapamil.²⁵

3.3 APPROCCI NON FARMACOLOGICI

Accanto alla gestione farmacologica, sono stati proposti anche diversi approcci non farmacologici quali: fisioterapia, esercizio terapeutico, *biofeedback*, terapia cognitiva e di rilassamento.

La fisioterapia e l'esercizio hanno diversi effetti fisiologici, ma sembrerebbero due i meccanismi principali che potrebbero spiegare la diminuzione del dolore nei pazienti con cefalea: la riduzione della sensibilizzazione periferica e l'attivazione delle vie inibitorie discendenti²⁶, entrambi coinvolti nella genesi e nel mantenimento della sensibilizzazione centrale, uno dei meccanismi salienti alla base della cronicizzazione del mal di testa.²⁷

Nei soggetti con *emicrania* si è osservato come l'esercizio aerobico non solo produca un effetto analgesico generalizzato²⁶, ma più nello specifico esso sia in grado di indurre un aumento dei livelli di beta-endorfine.²⁸

Recenti revisioni sistematiche riportano che il massaggio, in combinazione con diversi altri interventi di carattere riabilitativo, come ad esempio la terapia manuale, sono efficaci quanto la terapia farmacologica in caso di *emicrania*²³; invece, in caso di *cefalea tensiva* essi possono ridurre efficacemente la *frequenza*, l'*intensità* e la *durata* degli attacchi, oltre ad influenzare positivamente qualità di vita, disabilità e mobilità globale del rachide cervicale^{29, 30, 31}

Stando a questo, le terapie manuali sembrerebbero avere un effetto benefico, in molti casi comparabile all'effetto dato dal farmaco profilattico³², e in assenza di controindicazioni queste dovrebbero essere considerate allo stesso livello come strategia di gestione.

Purtroppo la qualità metodologica degli studi presenti in letteratura è scarsa e per diverse tecniche manuali, come la manipolazione spinale o le tecniche di trattamento dei tessuti molli, rimane ad ora necessario chiarirne la reale efficacia. Le raccomandazioni per la manipolazione spinale rimangono controverse sia nei casi di *emicrania*^{23, 33, 34} che nei casi di *TTH*.^{35, 36} Lo stesso discorso può essere esteso al *myofascial release*, spesso utilizzato nella gestione dei pazienti con *cefalea tensiva*, ma di cui pochi studi testimoniano gli effetti.⁴³

4. SCOPO DELLA REVISIONE

A fronte di dati limitati e disomogenei presenti in letteratura e della scarsa qualità delle revisioni esistenti, lo scopo di questo lavoro è quello di effettuare una revisione della letteratura mirata ad individuare l'efficacia delle tecniche articolari (comprendenti mobilizzazioni e manipolazioni) e delle tecniche sui tessuti molli in termini di risultati su *frequenza*, *intensità* e *durata* degli attacchi in pazienti con cefalee primarie.

5. MATERIALI E METODI

5.1 STRATEGIA DI RICERCA E FONTI DI INFORMAZIONE

Per la ricerca degli articoli scientifici sono state consultate le banche dati: *COCHRANE DATABASE OF SYSTEMATIC REVIEWS*, *EMBASE*, *MEDLINE* e *PEDro*.

I termini di ricerca usati per identificare la letteratura rilevante sono stati scelti per *Popolazione*, *Intervento*, *Comparator*, *Outcome* e *Metodi* (Appendice 3).

Per ogni banca dati sono state create stringhe di ricerca apposite, adattando le parole chiave (*Keywords*) comuni alle peculiarità di ogni singola banca dati, utilizzandole come “*mesh terms*” o “*termini liberi*” per reperire il maggior numero di *record* possibili. Dove consentito dalla banca dati stessa, la stringa di ricerca conteneva tutti i domini del *PICOM*.

I risultati dell'ultima ricerca sono aggiornati a Ottobre 2016; a queste fonti si sommano studi clinici randomizzati controllati (*RCTs – Randomized Controlled Trials*) provenienti dalla bibliografia degli studi secondari reperiti durante la prima ricerca.

In Appendice 3 sono riportate in dettaglio le parole chiave, divise per dominio, e le stringhe di ricerca, divise per banca dati.

5.2 CRITERI DI ELEGGIBILITÀ

5.2.1 Criteri di inclusione

Sono stati selezionati Studi Randomizzati Controllati (*RCT*) senza alcun limite temporale, che avessero come popolazione d'esame soggetti maggiorenni (età >18 anni) con diagnosi di cefalea primaria secondo i criteri dell'*International Headache Society (IHS)*, sia in forma episodica che cronica.

I *trial clinici* dovevano prevedere come intervento qualsiasi trattamento di *terapia manuale* confrontato con *wait list*, *usual care*, farmaco o qualsiasi altro trattamento fisioterapico, anche *sham*.

Gli studi dovevano inoltre prendere in considerazione *outcome* quali *frequenza*, *intensità* o *durata* degli attacchi, considerati *rilevanti* secondo l'*International Headache Society's clinical trial guidelines*³⁷ (Appendice 2).

5.2.2 Criteri di esclusione

Sono stati esclusi studi nei quali i partecipanti avessero comorbidità sommate alla diagnosi di cefalea primaria, e studi nei quali il trattamento primario fosse farmacologico o fisioterapico. Revisioni narrative, revisioni sistematiche, studi pilota e *case report*, seppur mantenuti durante la ricerca in quanto fonte di ulteriori informazioni, non sono stati presi in considerazione (Appendice 2).

5.3 SELEZIONE DEGLI STUDI E ESTRAZIONE DEI DATI

La selezione degli studi è stata eseguita inizialmente sulla base del titolo, quindi in seguito alla lettura dei relativi *abstract*, ed infine dei corrispettivi *full-text*.

I dati estratti dai singoli studi inclusi sono stati inseriti in un'apposita tabella contenente i risultati relativi a *Tipo di Studio, Diagnosi, Campione, Intervento, Misure di Outcome e Risultati* come previsto dalle linee guida *PRISMA Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis Statement*.³⁸

5.4 QUALITÀ METODOLOGICA DEGLI STUDI

La qualità metodologica degli studi inclusi è stata quantificata mediante l'utilizzo della *PEDro Scale*.³⁹

Questa scala di valutazione validata, basata sulla lista *Delphi* sviluppata da *Verhagen e colleghi*⁴⁰, la cui traduzione in italiano è stata completata nel 2014, è in grado di analizzare come uno studio è stato condotto secondo 10 *items*, ognuno valutato come "presente -1-" o "assente -0-".

Gli 8 *items* seguenti sono quelli che possono influire sulla validità interna dello studio: l'assegnazione randomizzata dei pazienti ai gruppi di studio, l'assegnazione cieca dei pazienti ai gruppi di studio, la similarità dei gruppi, la cecità del paziente al trattamento, la cecità del fisioterapista che svolge il trattamento, la cecità del valutatore, il numero di pazienti dichiarati all'inizio dello studio e al *follow-up* (perdita di campioni al *follow-up*), ricevimento da parte dei pazienti del trattamento concordato.

I 2 *items* che, invece, influiscono sull'analisi statistica e permettono di rendere i risultati dello studio interpretabili sono: la composizione statistica dei gruppi (e/o inter-gruppo) e la fornitura di misurazioni di grandezza e variabilità (*p value*, *intervallo di confidenza*, *deviazione standard*, *sample size*).

Anche il criterio di eleggibilità dei pazienti allo studio viene analizzato, dato che potrebbe influenzare la validità esterna (o “generabilità” o “applicabilità”), ma non viene conteggiato nello *score* finale della scala.

Foley ha proposto un sistema per interpretare la qualità dei *papers*, basandosi sul punteggio della *PEDro scale*, classificandoli come “*excellent*”: score da 9 a 10, “*good*”: score da 6 a 8, “*fair*”: score da 4 a 5 e “*poor*”: score < 4.

5.5 LIVELLI DI EVIDENZA

In letteratura esistono diverse proposte per la valutazione e classificazione dei livelli di evidenza. In questo studio è stato utilizzato il *metodo GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)*, nato dall’attività avviata nel 2000 da un gruppo di lavoro internazionale che aveva come scopo la definizione di un metodo rigoroso ed esplicito per la produzione di raccomandazioni cliniche, e che in brevissimo tempo è stato adottato a livello internazionale da più di 30 organizzazioni, tra queste anche la *Cochrane Collaboration*.⁴¹

Il *gruppo GRADE* ha prodotto indicazioni per la produzione di raccomandazioni in campo terapeutico, diagnostico e su come incorporare elementi di valutazione economica nelle raccomandazioni cliniche.

Partendo dal presupposto che per prendere decisioni in campo sanitario è necessario conoscere vantaggi e svantaggi, benefici e rischi di un intervento, il *metodo GRADE* prevede un approccio strutturato in 3 fasi principali: la prima fase prevede la formulazione di un quesito clinico, con scelta e valutazione formale degli *outcome* ad esso correlati, oltre che alla valutazione sistematica della letteratura scientifica e della qualità delle prove reperite. La fase successiva prevede la valutazione dei benefici e dei rischi associati all’intervento, considerando sia le preferenze dei pazienti sia la fattibilità e l’impegno di risorse necessarie; la terza ed ultima fase prevede la definizione formale della forza delle raccomandazioni.⁴²

6. RISULTATI

6.1 STUDI SELEZIONATI

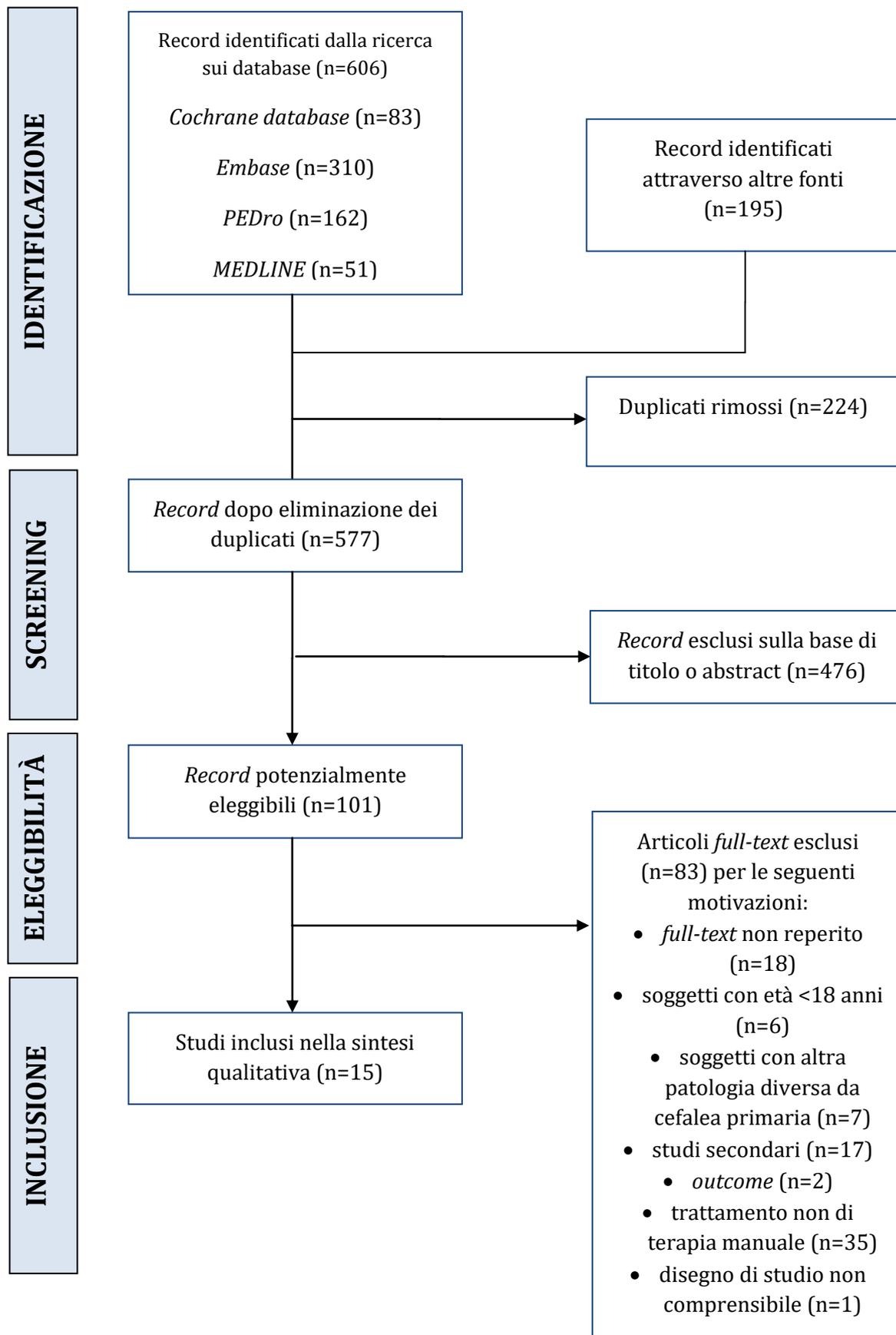
La ricerca nei database ha portato all'individuazione di 606 *record*; ne sono stati identificati altri 195 dalle bibliografie degli studi secondari rilevanti, per un totale di 801 *record*.

Dopo l'eliminazione dei duplicati, 577 *record* sono stati sottoposti al primo processo di *screening*, al termine del quale sono stati selezionati 101 record potenzialmente eleggibili. Di questi, in seguito all'applicazione dei criteri di inclusione ed esclusione e alla lettura del *full-text*, ne sono rimasti 15 infine inclusi nella revisione ^{43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57}.

Questo processo è stato effettuato da due revisori in cieco, ed in caso di discordanze è intervenuto un terzo revisore per determinare *l'agreement*.

I passaggi sopra descritti per la selezione degli articoli e le cause di esclusione sono schematizzati nel diagramma di flusso riportato in Figura 1.

Figura 1: Diagramma di flusso del processo di identificazione e selezione degli studi.



6.2 QUALITÀ METODOLOGICA DEGLI STUDI SELEZIONATI

La *scala PEDro* è stata applicata a tutti gli studi inclusi nella revisione con un punteggio variabile tra 3 e 9 su un *score* massimo di 10 (media 5,9/10 SD 1,7). Nell'attribuzione del punteggio della *scala PEDro* è stato riportato, dove possibile, quello attribuito dai valutatori della banca dati per quegli studi in essa contenuti, così da ridurre il rischio di errori tenendo in considerazione l'esperienza del *team* di *PEDro*, sicuramente superiore rispetto a quella degli autori.

Come presentato in Tabella 2 un solo *RCT*⁴⁸ ha ottenuto uno score di 9/10, due studi^{45, 47} hanno ottenuto un punteggio di 8/10, sei studi^{43, 44, 50, 55, 56, 57} un punteggio di 6-7/10 mentre tre *RCTs*^{46, 51, 52} hanno ottenuto un punteggio pari a 5, infine tre studi hanno ottenuto punteggi bassi di 3-4/10^{49, 53, 54}.

Le fonti di *bias* rilevate e maggiormente presenti negli studi inclusi hanno riguardato la mancanza della cecità circa il gruppo di assegnazione (in 7 studi su 15 non è stata assicurata, 46,6%), del cieco dei pazienti (mancante in 14 studi su 15, 93,3%), dei somministratori del trattamento (100%) e dei valutatori (9 studi su 15 non ne garantiscono la cecità, 60%) e infine la mancanza dell'analisi secondo *intention to treat* (a cui non ricorrono 8 studi su 15 totali, 53,3%).

Tabella 2: Punteggio *PEDro scale* per la qualità metodologica degli studi inclusi.

	Criteri di elegibilità*	Random	Allocazione nascosta	Similarità al baseline	Cieco dei soggetti	Cieco dei terapisti	Cieco dei valutatori	Follow-up adeguato	Intention to treat	Between-group	Misure dell'effetto	TOTALE
<i>Ajimsha 2011</i> ⁴³	Sì	Sì	No	Sì	No	No	Sì	Sì	No	Sì	Sì	06/10
<i>Berggreen 2012</i> ⁴⁴	Sì	Sì	Sì	Sì	No	No	No	Sì	Sì	Sì	Sì	07/10
<i>Bevilaqua-Grossi 2016</i> ⁴⁵	Sì	Sì	Sì	Sì	No	No	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	08/10
<i>Boline 1995</i> ⁴⁶	Sì	Sì	Sì	Sì	No	No	No	No	No	Sì	Sì	05/10
<i>Bove 1998</i> ⁴⁷	Sì	Sì	Sì	Sì	No	No	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	08/10
<i>Cerritelli 2015</i> ⁴⁸	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	No	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	09/10
<i>Demirturk 2002</i> ⁴⁹	Sì	Sì	No	No	No	No	No	No	No	Sì	Sì	03/10
<i>Espí-López 2014 (a)</i> ⁵⁰	Sì	Sì	No	Sì	No	No	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	07/10
<i>Espí-López 2014 (b)</i> ⁵¹	Sì	Sì	No	Sì	No	No	No	Sì	No	Sì	Sì	05/10
<i>Espí-López 2014 (c)</i> ⁵²	Sì	Sì	No	Sì	No	No	No	Sì	No	Sì	Sì	05/10
<i>Ghanbari 2015</i> ⁵³	Sì	Sì	No	Sì	No	No	No	No	No	Sì	Sì	04/10
<i>Ghanbari 2012</i> ⁵⁴	Sì	Sì	No	Sì	No	No	No	No	No	Sì	Sì	04/10
<i>Moraska 2015</i> ⁵⁵	Sì	Sì	Sì	Sì	No	No	No	Sì	No	Sì	Sì	06/10
<i>Nelson 1998</i> ⁵⁶	Sì	Sì	Sì	Sì	No	No	No	No	Sì	Sì	Sì	06/10
<i>Vernon 2009</i> ⁵⁷	Sì	Sì	Sì	No	No	No	Sì	No	Sì	Sì	Sì	06/10

6.3 LIVELLI DI EVIDENZA

Tramite il *metodo GRADE* è stata quantificata l'evidenza degli interventi di *terapia manuale*, divisi nei capitoli "*emicrania*" e "*cefalea di tipo tensivo*"; la scelta fatta è stata quella di focalizzarsi sugli *outcome* rilevanti secondo l'*IHS clinical trial guidelines*³⁷, ovvero *frequenza, intensità e durata*, in quanto attuare un'analisi dettagliata per ogni singolo *outcome* avrebbe prodotto risultati inconcludenti.

Gli studi riguardanti l'*emicrania* sono stati analizzati insieme per evitare di ottenere risultati poco significativi a causa dell'esiguo quantitativo di dati; il maggior numero di studi relativi alla *TTH* ha invece consentito di effettuare un'analisi globale alla quale se ne somma un'altra in cui i *trial* sono stati raggruppati per tipologia di trattamento effettuato e uguaglianza degli interventi di controllo.

Tutte le tecniche mirate ai tessuti molli, seppur diverse tra loro, sono state accorpate, così come quelle articolatorie e i *trial* che hanno previsto più gruppi di intervento sono stati considerati più volte nell'analisi.

6.4 RISULTATI DEGLI STUDI

Dei 15 studi clinici randomizzati controllati inclusi in questa revisione quattro riguardano l'*emicrania*^{45, 60, 48, 53, 56}, undici la *cefalea di tipo tensivo*^{43, 44, 46, 47, 49, 50, 51, 52, 54, 55, 57}, ma nessuno tra quelli selezionati, invece, la *cefalea a grappolo* (Tabella 1).

La diagnosi di cefalea primaria all'ingresso è sempre stata posta nel rispetto dei criteri diagnostici proposti dall'*International Headache Society (IHS)* così come stabilito dai criteri di inclusione.

6.4.1 Eemicrania (Migrane - MH)

Caratteristiche del campione: Sono stati trattati 417 soggetti (4 *RCT*), rispettivamente 102 maschi e 315 femmine, con un'età compresa tra i 18 e 55 anni.

Tipologie di intervento: Negli studi inclusi è stato proposto *myofascial release* ed *inibizione dei punti trigger*, per quanto riguarda le tecniche sui tessuti molli; mentre tra le tecniche articolatorie, si riscontrano *manipolazione e mobilizzazione*.

La durata del trattamento varia da 2 a 19 settimane con una durata delle sedute indicativa di 20-30 minuti circa a seconda del protocollo di tecniche utilizzato.

Tabella 3: classificazione delle tecniche di trattamento utilizzate negli studi con soggetti con emicrania.

Studio/Patologia	Tecniche sui Tessuti Molli		Tecniche Articolatorie	
	Tecniche compressive <i>Inibizione TrPs</i>	Tecniche di rilasciamento miofasciale <i>Myofascial Release; Stretching</i>	Mobilizzazione	Manipolazione
<i>Bevilaqua-Grossi 2016</i> ⁴⁵	X	X	X	
<i>Cerritelli 2015</i> ⁴⁸		X		
<i>Ghanbari 2015</i> ⁵³	X			
<i>Nelson 1998</i> ⁵⁶				X

Negli studi inclusi gli interventi di terapia manuale appena descritti sono stati confrontati con altri trattamenti tra cui: l'abituale trattamento farmacologico^{45, 48, 53}, che veniva assunto anche dal gruppo sperimentale quale *usual care*, Amitriptilina⁵⁶ e tecniche manuali *sham*⁴⁸; a volte la presenza di più gruppi ha consentito di effettuare più confronti in uno stesso studio. Per semplificare i risultati nella tabella sottostante sono stati riportati per studio i confronti effettuati, accorpando tutte le tecniche agenti sui tessuti molli e quelle articolatorie.

Tabella 4: trattamenti di controllo accorpati per tipologia di tecnica.

MH	Tecniche Articolatorie vs Controllo	Tecniche Articolatorie vs Farmaco	Tecniche sui Tessuti Molli vs Controllo	Tecniche sui Tessuti Molli vs Farmaco	Tecniche Articolatorie + Tecniche Tessuti Molli vs Controllo	Tecniche Articolatorie vs Tecniche sui Tessuti Molli
<i>Bevilaqua-Grossi 2016</i> ⁴⁵					X	
<i>Cerritelli 2015</i> ⁴⁸			X			
<i>Ghanbari 2015</i> ⁵³			X			
<i>Nelson 1998</i> ⁵⁶		X				

Follow-up: Il periodo di follow-up varia da un minimo di 2/7 giorni a un massimo di 4 mesi dal termine del periodo di trattamento.

Misure di outcome: Gli effetti del trattamento sono stati valutati mediante l'utilizzo di diversi indici di *outcome*. Gli *outcome* rilevanti quali *frequenza*, *intensità* e *durata* degli attacchi di cefalea sono stati indagati in quasi tutti gli studi grazie alla registrazione degli stessi all'interno di diari delle cefalee, compilati dai singoli pazienti inclusi negli studi per tutta la durata delle indagini. Sempre da questi diari, in alcuni studi^{48, 56} sono state estratte informazioni in merito alla *frequenza* o al *quantitativo di farmaci* assunti al bisogno.

Ulteriori ambiti indagati sono stati: la *qualità della vita* dei pazienti (*Short Form-36*, *SF-36*; *Headache Impact Test-6*, *HIT-6*), il *Range Of Motion (ROM)* del rachide cervicale, il *Global Change Perception (GCP)*, la soglia di dolore pressoria (*Pressure Pain Threshold, PPT*).

Tabella 5: misure di *outcome* utilizzate negli studi con soggetti con *emicrania*.

Studio	Frequenza	Intensità	Durata	Percezione multimodale del dolore	Qualità della vita	Global Change Perception	Pressure Pain Threshold	Farmaci	ROM rachide cervicale	Trigger Point
<i>Bevilaqua-Grossi 2016</i> ⁴⁵	X	X				X	X		X	
<i>Cerritelli 2015</i> ⁴⁸	X	X			X			X		
<i>Ghanbari 2015</i> ⁵³	X	X	X				X	X	X	
<i>Nelson 1998</i> ⁵⁶	X	X			X			X		

Risultati

Frequenza degli attacchi: è stata osservata una riduzione significativa della *frequenza* degli episodi di cefalea in tutti e quattro gli *RCTs* reperiti. Nello studio *Bevilaqua-Grossi* le tecniche di *myofascial release*, *stretching* e *inibizione ischemica dei TrPs* unite a *mobilizzazione* hanno ottenuto una riduzione dei giorni di cefalea così come il gruppo di controllo che assumeva l'abituale terapia farmacologia (come lo stesso gruppo di intervento)⁴⁵; sebbene la riduzione in *frequenza* nel gruppo di intervento fosse del 18% maggiore rispetto a quella ottenuta dal gruppo di controllo il confronto tra gruppi non è risultato significativo né alla fase post trattamento né al *follow-up*.

Nello studio di *Cerritelli e colleghi*⁴⁸ entrambi i gruppi intervento e controllo hanno ottenuto una riduzione dei giorni di cefalea mensili, ma il gruppo sottoposto a *myofascial release* ha ottenuto una riduzione significativa della *frequenza* mensile di *emicrania* sia nel confronto con il gruppo controllo che con il gruppo *sham* $P < 0.001$, in cui veniva simulato il trattamento manuale; anche il confronto *sham* vs controllo riscontra una riduzione significativa con $P < 0.001$.

Lo studio di *Nelson 1998* utilizza come misura di *outcome* l'indice *HI (Headache Index)* frutto di un calcolo dell'*intensità* di cefalea per la *frequenza* degli episodi, per tale indice tutti i gruppi, sia il gruppo intervento di *manipolazione spinale* così come nel gruppo *Farmaco* e il gruppo *combinato (Farmaco + manipolazione spinale)*, hanno ottenuto una riduzione rispettivamente del 40%, 49% e 41%, riduzione che permane sebbene in modo minore al *follow-up* e sempre in modo non statisticamente significativo nel confronto tra gruppi⁵⁶. Da tale variabile gli autori hanno riportato in dettaglio i soli dati pertinenti alla *frequenza* la quale mostra decremento con assenza di significatività sia nel confronto intra gruppo che tra gruppi.

Invece in *Ghambari 2015* il gruppo sottoposto a trattamento di *inibizione TrPs* in aggiunta alla terapia farmacologica ha indotto una riduzione statisticamente significativa ($P < 0.01$) della *frequenza* degli episodi nel confronto con il gruppo che ha assunto la sola terapia farmacologica.

Intensità degli attacchi: in tre studi^{48, 45, 53} dei quattro valutati i soggetti allocati nei gruppi di intervento hanno ottenuto una riduzione dell'*intensità* degli episodi *emicranici*, riduzione rivelatasi però significativa rispetto al gruppo di controllo unicamente nello studio di *Ghambari* ($P < 0.0001$) e rispetto ad entrambi i gruppi controllo e *sham* nel lavoro di *Cerritelli*. Nello studio di *Nelson* i dati riguardanti l'*intensità*, come per la *frequenza*, provengono dall'*HI score*, in questo caso, sebbene l'*HI score* abbia avuto una riduzione, l'*intensità* non appare significativamente ridotta né al termine del periodo di trattamento né al *follow-up*.

Durata degli attacchi: questo *outcome* è stato valutato solamente nello studio di *Ghambari 2015*, nel quale entrambi i gruppi di studio presentano una riduzione

statisticamente significativa, decremento che risulta favorevole nel confronto tra gruppi per l'*inibizione TrPs* rispetto al gruppo di controllo ($P < 0.0001$).

Global Change Perception e Pressure Pain Threshold: i soggetti appartenenti al gruppo di intervento con commistione di *tecniche articolatorie* e sui *tessuti molli* nello studio *Bevilaqua-Grossi 2016* hanno mostrato un incremento del *Global Change Perception*.

Per quanto riguarda la *Pressure Pain Threshold* valutata nel lavoro di *Bevilaqua-Grossi* l'applicazione di *myofascial release* e *mobilizzazione* in aggiunta a tecniche respiratorie e terapia farmacologica profilattica ha prodotto al termine del trattamento un aumento della soglia dolorifica pressoria nei muscoli suboccipitali e nei trapezi, miglioramento rilevante rispetto ai pazienti del gruppo controllo i quali hanno invece ottenuto una riduzione della *PPT* nella muscolatura della regione sia temporale che frontale.⁴⁵

Range Of Motion: nello studio *Bevilaqua-Grossi* non sono state osservate differenze tra i gruppi per quanto riguarda il *ROM* cervicale rispetto al *baseline*; in *Ghambari* invece nel confronto tra gruppi risulta significativamente migliorato il *range of motion* nel movimento di *estensione* e *rotazione destra*, mentre sono assenti differenze per i movimenti di *flessione*, *bending laterale destro* e *sinistro* e *rotazione sinistra*.

Disabilità: per tale *outcome* sono risultate assenti differenze statisticamente significative in *SF-36* al *follow-up*⁵⁶ mentre il punteggio *HIT-6* è risultato significativamente ridotto nel gruppo sottoposto a *terapia manuale* sia nel confronto con il gruppo di *terapia manuale sham* che con il gruppo di controllo in *Cerritelli 2015*.

Quantitativo di farmaci e Numero di TrPs: entrambi i gruppi nello studio *Ghambari 2015* hanno presentato una riduzione statisticamente significativa nel n° di pastiglie assunte e nel confronto tra gruppi si riscontra una riduzione statisticamente significativa in favore del gruppo *inibizione TrP + farmaco*. Nel medesimo studio si nota una riduzione statisticamente significativa nella sensibilità

dei *TrPs* sia nel gruppo sperimentale che nel gruppo di controllo con assenza di differenze nel confronto tra gruppi, significatività statistica che è invece stata raggiunta nello studio di *Nelson* al *follow-up* in favore del gruppo di *manipolazione spinale* rispetto al gruppo di trattamento combinato (*farmaco + manipolazione spinale*).

6.4.2 Cefalea di Tipo Tensivo (ETTH/CTTH)

Caratteristiche del campione: Sono stati trattati 711 soggetti (11 RCT), rispettivamente 185 maschi e 526 femmine, con un'età compresa tra i 18 e i 70 anni.

Tipologie di intervento: La durata del trattamento varia da 2 settimane a 14 settimane con una durata delle sedute che è in media di 20-30 minuti circa a seconda del protocollo di tecniche utilizzato.

Per quanto riguarda la TTH negli studi inclusi sono state proposte diverse tecniche di trattamento agenti sui tessuti molli: *myofascial release*, *rilasciamento post-isometrico*, *compressione ischemica*, *inibizione di myofascial trigger point*, *massaggio trasverso profondo*, *digitopressione*; tra le tecniche articolatorie invece sono state utilizzate solamente *mobilizzazione del rachide cervicale* e *manipolazione (High Velocity Low Amplitude Thrust – HVLA)*.

Nella Tabella 6 sono riportati in dettaglio gli autori per ogni tecnica appena citata.

Tabella 6: classificazione delle tecniche di trattamento utilizzate negli studi con soggetti con *cefalea di tipo tensivo*.

Studio/ Patologia	Tecniche sui Tessuti Molli				Tecniche Articolatorie	
	Tecniche compressive <i>Compressione ischemica; Inibizione TrPs; Digitopressione</i>	Tecniche di rilasciamento miofasciale <i>Myofascial Release; DT/IDT-MFR Direct/Indirect Myofascial Release</i>	Tecniche Muscle Energy <i>Rilasciamento post-isometrico</i>	Tecniche sui Tessuti Molli <i>Massaggio Trasverso Profondo</i>	Mobilizzazione	Manipolazione
<i>Ajimsha 2011</i> ⁴³		X				
<i>Berggreen 2012</i> ⁴⁴	X					
<i>Boline 1995</i> ⁴⁶						X
<i>Bove 1998</i> ⁴⁷				X		X
<i>Demirturk 2002</i> ⁴⁹	X				X	
<i>Espi-López 2014 (a)</i> ⁵⁰	X					X
<i>Espi-López 2014 (b)</i> ⁵¹	X					X
<i>Espi-López 2014 (c)</i> ⁵²	X					X
<i>Ghanbari 2012</i> ⁵⁴	X					
<i>Moraska 2015</i> ⁵⁵	X	X	X			
<i>Vernon 2009</i> ⁵⁷						X

Negli studi inclusi gli interventi di terapia manuale appena descritti sono stati confrontati con altri trattamenti di controllo tra cui: non trattamento^{44, 50, 51, 52}, Amitriptilina^{46, 57}, *routine* farmacologica⁵⁴, intervento placebo (ultrasuono spento⁵⁵ - farmaco placebo⁵⁷), *wait list*⁵⁵, altra tecnica manuale^{47, 49, 50, 51, 52} e tecnica manuale simulata^{43, 57}; a volte la presenza di più gruppi ha consentito di effettuare più confronti in uno stesso studio. Per semplificare i risultati nella tabella sottostante sono stati riportati per studio i confronti effettuati, accorpando tutte le tecniche agenti sui tessuti molli e quelle articolatorie.

Tabella 7: trattamenti di controllo accorpati per tipologia di tecnica.

TTH	Tecniche Articolatorie vs Controllo	Tecniche Articolatorie vs Farmaco	Tecniche sui Tessuti Molli vs Controllo	Tecniche sui Tessuti Molli vs Farmaco	Tecniche Articolatorie + Tecniche Tessuti Molli vs Controllo	Tecniche Articolatorie vs Tecniche sui Tessuti Molli
<i>Ajimsha 2011</i> ⁴³			X			
<i>Berggreen 2012</i> ⁴⁴			X			
<i>Boline 1995</i> ⁴⁶		X				
<i>Bove 1998</i> ⁴⁷					X	
<i>Demirturk 2002</i> ⁴⁹						X
<i>Espí-López 2014 (a)</i> ⁵⁰	X		X		X	
<i>Espí-López 2014 (b)</i> ⁵¹	X		X		X	
<i>Espí-López 2014 (c)</i> ⁵²	X		X		X	
<i>Ghanbari 2012</i> ⁵⁴				X		
<i>Moraska 2015</i> ⁵⁵			X			
<i>Vernon 2009</i> ⁵⁷		X				

Follow-up: Il periodo di *follow-up* varia da un minimo di 2/7 giorni a un massimo di 20 settimane dal termine del periodo di trattamento.

Misure di outcome: Gli effetti del trattamento sono stati valutati mediante l'utilizzo di diversi indici di *outcome*. Gli *outcome* rilevanti quali *frequenza*, *intensità* e *durata* degli attacchi di cefalea sono stati indagati in quasi tutti gli studi grazie alla registrazione degli stessi all'interno di diari delle cefalee, compilati dai singoli pazienti inclusi negli studi per tutta la durata delle indagini. Sempre da questi diari,

in alcuni studi sono state estratte informazioni in merito alla *frequenza* o al *quantitativo di farmaci* assunti al bisogno.

Ulteriori ambiti indagati sono stati: la *qualità della vita* dei pazienti (*Short Form-36, SF-36; Short Form-12, SF-12; Headache Disability Inventory, HDI; Headache Impact Test-6, HIT-6*), la percezione multimodale del *dolore* (*McGill Pain Questionnaire*), il *Range Of Motion (ROM)* del rachide cervicale, il *Global Change Perception (GCP)*, la soglia di dolore pressoria (*Pressure Pain Threshold, PPT*) e il numero di *trigger point* presenti nella muscolatura del distretto cervicale.

Tabella 8: misure di *outcome* utilizzate negli studi con soggetti con *cefalea di tipo tensivo*.

Studio	Frequenza	Intensità	Durata	Percezione multimodale del dolore	Qualità della vita	Global Change Perception	Pressure Pain Threshold	Farmaci	ROM rachide cervicale	Trigger Point
<i>Ajimsha 2011</i> ⁴³	X							X		
<i>Berggreen 2012</i> ⁴⁴		X		X	X			X		X
<i>Boline 1995</i> ⁴⁶	X	X			X			X		
<i>Bove 1998</i> ⁴⁷	X	X						X		
<i>Demirturk 2002</i> ⁴⁹	X	X					X		X	
<i>Espí-López 2014 (a)</i> ⁵⁰	X				X					
<i>Espí-López 2014 (b)</i> ⁵¹	X	X		X					X	
<i>Espí-López 2014 (c)</i> ⁵²	X	X			X				X	
<i>Ghanbari 2012</i> ⁵⁴	X	X	X				X	X		
<i>Moraska 2015</i> ⁵⁵	X	X	X		X	X	X	X		
<i>Vernon 2009</i> ⁵⁷	X									

Risultati

Frequenza degli attacchi: La *frequenza* degli episodi di cefalea si riduce in tutti gli *RCTs* inclusi, e in 7 di questi^{46, 50, 51, 52, 54, 55, 57} risulta essere significativa nel tempo.

Negli studi di *Ghanbari 2012* e di *Morsaka 2015* il numero di giorni di cefalea si riduce sia per i pazienti appartenenti ai gruppi di intervento, trattati con *inibizione ischemica dei TrPs*^{54, 55}, *myofascial release*⁵⁵ e *rilasciamento post-isometrico*⁵⁵, sia per i

pazienti appartenenti ai gruppi di controllo, trattati rispettivamente con *terapia farmacologica* e *US spento*.

Negli studi di *Boline 1995* e di *Espí-López 2014(c)*, durante il periodo di trattamento tutti i soggetti inclusi nei rispettivi studi migliorano, sia quelli trattati con Amitriptilina⁴⁶, sia quelli trattati con *manipolazione spinale*^{46, 52}, *pressure release*⁵² o con queste ultime due tecniche in combinazione⁵²; tuttavia al *follow-up* sono i gruppi di pazienti sottoposti a trattamento manipolativo utilizzato da solo⁴⁶ o in associazione al trattamento dei tessuti molli⁵² a mostrare un miglior andamento della sintomatologia.

L'associazione tra *tecniche compressive* e *tecniche manipolative* del rachide cervicale favorisce una diminuzione significativa degli attacchi cefalgici rispetto al non trattamento o all'utilizzo delle singole tecniche stando a quanto emerge dagli *RCTs* di *Espí-López 2014(a)* e di *Espí-López 2014(b)*.

Nello studio di *Vernon 2009*, invece, la riduzione si attesta solo al gruppo sottoposto a *trattamento farmacologico placebo* in abbinamento a *trattamento manipolativo*, e non ai gruppi sottoposti solamente a *trattamento farmacologico reale*, *manipolativo* o *sham*.

Anche nel *trial* di *Ajimsha 2011* il numero di giorni con cefalea è diminuito sia nei due gruppi di intervento che utilizzavano tecniche di *myofascial release dirette e indirette (DT-MFR e IT-MFR)*, sia nel gruppo di controllo, ma in maniera non significativa.

Riduzioni non significative sono state evidenziate anche nello studio di *Bove 1998*: infatti, il numero di ore giornaliere con cefalea si è ridotto sia per i soggetti trattati con *laser terapia* in aggiunta al *massaggio trasverso profondo* dei muscoli trapezi, sia per i soggetti che in aggiunta al medesimo trattamento dei tessuti molli hanno ricevuto *manipolazioni spinali*.

Intensità degli attacchi: L'*intensità* degli episodi cefalgici migliora nel corso del tempo in tutti gli studi clinici considerati^{44, 46, 47, 49, 50, 51, 52, 54, 55}, sebbene mai in maniera significativa; fanno eccezione i *trial* di *Ajimsha 2011* e di *Vernon 2009* nei quali non è stata valutata come indice di *outcome*.

Nei *trial clinici* di *Bove 1998*, *Espí-López 2014(c)*, *Ghanbari 2012* e *Moraska 2015* l'*intensità* degli attacchi diminuisce per tutti i soggetti inclusi, sia in quelli

randomizzati nei gruppi di intervento, sia in quelli assegnati ai gruppi di controllo. Anche negli studi di *Berggreen 2012* e di *Boline 1995* è possibile notare una riduzione di questo indice in tutti i pazienti durante il periodo di somministrazione del trattamento, tuttavia al follow-up solamente i soggetti trattati con *compressione ischemica dei TrPs*⁴⁴ o *manipolazione spinale*⁴⁶ hanno mostrato un miglioramento maggiore rispetto a chi è stato trattato con *farmaci* o a chi non ha ricevuto trattamento.

Il trattamento manuale dei tessuti molli e della muscolatura cervicale mediante *tecniche compressive inibitorie*, così come l'applicazione di *HVLA thrust* al medesimo distretto, producono miglioramenti dell'*intensità* degli attacchi sia se utilizzati singolarmente^{50, 51}, sia se utilizzati abbinati in successione all'interno della stessa seduta^{50, 51} rispetto al non trattamento come riportato dagli studi di *Espí-López 2014(a)* e *Espí-López 2014(b)*.

Anche nel trial di *Demirturk 2002* si riscontra una riduzione dell'*intensità*, però questa viene considerata sotto forma di *Headache Index*, indice ottenuto dalla somma dei punteggi parziali di dolore giornaliero su una scala numerica da 0 a 100.

Durata degli attacchi: La durata degli episodi è stata valutata solamente negli RCTs di *Ghanbari 2012* e di *Moraska 2015*; in entrambi i trial è possibile osservare una riduzione di questo indice non solo nei soggetti trattati con *tecniche inibitorie applicate ai TrPs*^{54, 55}, *myofascial release*⁵⁵, *rilasciamento post-isometrico*⁵⁵, ma anche nei soggetti trattati con *farmaci* o *US spento*.

Global Change Perception e Pressure Pain Threshold: I soggetti appartenenti al gruppo di intervento sottoposti a *tecniche* di terapia manuale applicata ai *tessuti molli* nello studio di *Moraska 2015* hanno mostrato un incremento del *Global Change Perception* e della *Pressure Pain Threshold* cervicale rispetto ai pazienti del gruppo controllo.

La soglia di dolore pressoria è aumentata anche negli studi di *Demirturk 2002* e di *Ghanbari 2012* per tutti i soggetti inclusi nei trial.

Range Of Motion: Il ROM del rachide cervicale, indagato nei trial di *Demirturk 2002*, *Espí-López 2014(b)* e *Espí-López 2014(c)*, è migliorato sia se sono state applicate

tecniche sui tessuti molli^{49, 51}, sia se sono state applicate *tecniche di mobilizzazione*⁴⁹ o di *manipolazione*^{51, 52} con un incremento significativo per quei pazienti sottoposti a *HVLA thrust* e *HVLA thrust abbinato a pressure release*⁵² solamente per il movimento di estensione.

Disabilità: Il livello di disabilità è stato valutato in 5 studi^{44, 46, 50, 51, 52}. In tutti i trial evidenziati la qualità di vita dei soggetti migliora nel tempo, senza differenze statisticamente significative tra i gruppi di intervento e di controllo^{44, 50}, a parte per gli studi di *Boline 1995*, *Espí-López 2014(c)* e *Moraska 2015* nei quali sono i pazienti dei rispettivi gruppi di intervento (sottoposti a trattamento solo manipolativo nel caso di *Boline*, solo a livello dei tessuti molli nel caso di *Moraska* e a trattamento con l'utilizzo di entrambe le tipologie di tecniche nel caso di *Espí-López 2014(c)*) a trarre un beneficio più consistente.

Quantitativo di farmaci: Gli autori *Berggreen 2012*, *Boline 1995*, *Bove 1998* e *Ghanbari 2012* per valutare l'effetto del trattamento hanno preso in considerazione anche dati riguardo il quantitativo e/o la frequenza dell'assunzione di farmaci. Dai rispettivi *RCTs* è possibile osservare la tendenza da parte dei soggetti inclusi a utilizzare in maniera minore terapie farmacologiche per far fronte alla sintomatologia dolorosa, in particolare negli studi di *Bove 1998* e *Ghanbari 2012* questo dato diventa significativo per i gruppi di intervento.

6.5 Tabella 1: Riassunto dei risultati principali degli studi inclusi.

STUDIO	DIAGNOSI	CAMPIONE	INTERVENTO/CONTROLLO	MISURE DI OUTCOME	RISULTATI
<i>Ajimsha et al. 2011</i> ⁴³	ETTH CTTH	N=56 (20M, 36F) Età media 43.8aa 2 gruppi di intervento e 1 gruppo di controllo: ● Gruppo Direct Technique Myofascial Release (DT-MFR) (media 43.7aa) n=22; ● Gruppo Indirect Technique Myofascial Release (IDT-MFR) (media 44.7aa) n=22; ● Gruppo Controllo (media 43.00aa) n=12; Drop-out N=4 (DT-MFR n=2; IDT-MFR n=1; CG n=1).	2 trattamenti di 1 ora ciascuno a settimana, per 12 settimane. Gruppo DT-MFR: rilascio del trapezio superiore, della muscolatura cervicale anteriore e laterale (processo mastoideo, mandibolare e occipitale), del legamento nucale e dei muscoli flessori profondi del collo, quindi rilascio della fascia alla base del cranio e a livello suboccipitale, decompressione dei condili occipitali, rilascio della fascia temporale e dell'aponeurosi cranica. Tecniche praticate bilateralmente, 3 min. per lato. Gruppo IDT-MFR: stretching della muscolatura cervicale profonda (10 min.), trazione cervicale (10 min.), trazione dell'attaccatura dei capelli (10 min.), trazione delle orecchie (10 min.), stretching della muscolatura del viso (5 min. per lato), stretching dei muscoli sternocleidomastoidei (5 min. per lato). Gruppo Controllo: sfioramento cutaneo eseguito lentamente con i polpastrelli su testa e viso nelle stesse aree trattate nei gruppi di intervento.	1. Frequenza degli attacchi di cefalea (espressa come differenza nel numero di giorni di cefalea prima e dopo il trattamento, mediante registrazione degli stessi in un diario delle cefalee; registrazione anche dell'assunzione di farmaci al bisogno). Follow-up a 1-4 settimane e a 17-20 settimane.	1. Il numero di giorni con cefalea è diminuito in tutti e tre i gruppi, in particolare: nel gruppo DT-MFR è calato di 7.1 giorni, nel gruppo IDT-MFR di 6.7 giorni e nel gruppo di controllo di 1.6 giorni. Diminuita anche la frequenza degli episodi di cefalea, nello specifico: i pazienti del gruppo DT-MFR hanno riportato una riduzione del 59.2%, quelli del gruppo IDT-MFR del 54% e quelli del gruppo di controllo del 13.3% al follow-up di 17-20 settimane. In conclusione da questo studio si evince una maggior efficacia delle tecniche di Myofascial Release sia Dirette che Indirette nella gestione delle TTH.
<i>Berggreen et al. 2012</i> ⁴⁴	CTTH	N=39 (0M, 39F) Età media - 1 gruppo di intervento e 1 di controllo: ● Gruppo Intervento (media 38.8aa) n=20; ● Gruppo Controllo (media 42.3aa) n=19. Drop-out N=4 (G. Intervento n=1; G. Controllo n=3).	Gruppo di Intervento: 10 trattamenti in 10 settimane di compressione ischemica sui TrPs miofasciali, 2-5 min per punto, la pressione è stata aumentata, a tolleranza e mantenuta da 30 s a 1 min. Questa procedura è stata ripetuta fino a tre volte nella stessa seduta. Gruppo di Controllo: non ha ricevuto trattamento.	1. Dolore mediante scala analogica visiva (VAS) mattutino, serale e livello di disagio da esso provocato (VAS). 2. N° di TrPs. 3. Assunzione giornaliera di farmaci (mg). 4. McGill Pain Questionnaire (MPQ). 5. Short Form (SF-36) Follow-up a 1 mese.	1. Il gruppo di Intervento ha ottenuto una riduzione significativa dell'intensità del dolore al mattino rispetto al gruppo Controllo. Assenti differenze significative inter gruppo per dolore serale o disagio (mattutino o serale). 2. Numero medio di mTrPs ridotto nel gruppo Intervento. Assenza di variazione nel gruppo Controllo. 3. Nel gruppo Intervento riduzione seppur non significativa di consumo di farmaci. 4. Assente differenza tra gruppi nei punteggi di MPQ. 5. Assente differenza tra gruppi nei punteggi di SF-36.

STUDIO	DIAGNOSI	CAMPIONE	INTERVENTO/CONTROLLO	MISURE DI OUTCOME	RISULTATI
<i>Bevilaqua-Grossi et al. 2016</i> ⁴⁵	Migraine	N=50 (0M, 50F) Età 18-55aa 1 gruppo di intervento e 1 gruppo di controllo: ● Physical Therapy Group (PG) (media 34aa) n=25; ● Control Group (CG) (media 37aa) n=25. Drop-out N=9. (PG n=4; CG n=5).	4 settimane di intervento per tutti i soggetti. Physical Therapy Group: trattamento farmacologico profilattico e al bisogno (Amitriptilina o Topiramato) + 50 minuti di trattamento fisioterapico 2 volte alla settimana per 4 settimane. Il protocollo utilizzato prevedeva: 15 minuti di training respiratorio diaframmatico, 5 minuti di trazione e mobilizzazione del rachide cervicale, 15 minuti di massoterapia e rilasciamento miofasciale, 6 minuti di compressione digitale dei Trigger Points, stretching passivo della muscolatura del collo. Control Group: trattamento farmacologico profilattico e al bisogno (Amitriptilina o Topiramato).	Outcome primario: 1. Frequenza della cefalea (diario delle cefalee). Outcome secondari: 2. Intensità della cefalea (diario delle cefalee). 3. Global Change Perception mediante il Patient Global Impression of Change Scale (PGIC). 4. Soglia di dolore pressoria (PPT) mediante dinamometro manuale digitale (DDK-10, Kratos) sui muscoli trapezio superiore, suboccipitali, SCOM e temporale bilateralmente. 5. ROM cervicale in flessione, estensione, rotazione e inclinazione laterale misurato con Cervical Range of Motion (CROM) device. Follow-up a 2-7 giorni post-treatment, e a 1 mese.	Outcome primario: rispetto alla base-line, è stata osservata una riduzione significativa della frequenza degli episodi di cefalea in entrambi i gruppi, per quanto non siano state osservate differenze significative tra gli stessi. Nello specifico, i pazienti del gruppo PG hanno mostrato un miglioramento aggiuntivo pari al 18% al post-treatment e del 12% al follow-up, rispetto ai soggetti del gruppo CG. Outcome secondari: i soggetti appartenenti al gruppo di intervento hanno mostrato, in aggiunta ad un incremento del Global Change Perception, una diminuzione dell'intensità del dolore (statisticamente significativa e rilevante dal punto di vista clinico solamente al post-treatment) e un incremento della Pressure Pain Threshold cervicale rispetto ai pazienti del CG, nei quali la stessa è diminuita ed è risultata significativa solamente nell'area temporale. Non sono state invece osservate differenze tra i due gruppi per quanto riguarda il ROM cervicale.
<i>Boline et al. 1995</i> ⁴⁶	CTTH	N=150 (73M, 77F) Età 18-70aa 2 gruppi di intervento: ● Gruppo Amitriptilina (media 40.9aa) n=56; ● Gruppo Manipolazione (media 42.7aa) n=70. Drop-out N=24. (Manipolazione n=5; Amitriptilina n=19).	Per ogni gruppo 2 settimane di osservazione, 6 settimane di trattamento. Gruppo manipolazione: ogni sessione della durata di 20 min di manipolazione spinale cervicale, toracica o lombare. Gruppo Amitriptilina: all'inizio del trattamento, i pazienti sono stati istruiti ad assumere una compressa da 10 mg prima di coricarsi aumenta a 20 mg dopo 1 settimana, a 30 mg dopo 2 settimana fino al termine dell'intervento.	1. Diario delle cefalee: intensità della cefalea su scala da 0-5 (mattina, pomeriggio, orario di cena e nel momento di coricarsi), frequenza e utilizzo di farmaci concomitanti; 2. Short Form (SF-36). Follow-up a 1 mese.	Durante il periodo di trattamento entrambi i gruppi hanno ottenuto miglioramenti in tutti gli outcome. Al Follow-up i pazienti del gruppo Manipolazione hanno mostrato una riduzione del 32% nell'intensità della cefalea, del 42% della frequenza della cefalea, del 30% nell'uso di farmaci concomitanti e del 16% dello stato di salute funzionale SF-36. I pazienti del gruppo Amitriptilina non hanno mostrato alcun miglioramento nelle stesse misure di esito. Le differenze intra gruppo al Follow-up a 4 settimane risultano clinicamente importanti e statisticamente significante.

STUDIO	DIAGNOSI	CAMPIONE	INTERVENTO/CONTROLLO	MISURE DI OUTCOME	RISULTATI
<i>Bove et al. 1998</i> ⁴⁷	ETTH	N=75 (26M, 49F) Età 20-60aa 2 gruppi di intervento: ●Gruppo Laser & Soft Tissue Therapy (L+STT) (media 40.9aa) n=37; ●Gruppo Manipolazione e Soft Tissue Therapy (M+STT) (media 42.7aa) n=38. Drop-out N=4 (L+STT n=2; M+STT n=2).	Per ogni gruppo 2 settimane di osservazione seguite da 8 sedute di 15 minuti in 4 settimane. Gruppo Laser e Soft Tissue Therapy: applicazione di laser a bassa potenza alla regione cervicale e massaggio trasverso profondo dei trapezi; Gruppo manipolazione e Soft Tissue Therapy: manipolazione del rachide cervicale, massaggio trasverso profondo dei trapezi.	1. Numero di ore di cefalea giornaliera; 2. Intensità media dell'episodio cefalgico; 3. Consumo di analgesici al giorno. Follow-up a 1, 5, 9 e 13 settimane dal termine del trattamento.	Sulla base di analisi intent-to-treat, assenti differenze significative tra i gruppi M+STT e L+STT nelle misure di outcome 1. 2. 3. 1. e 2. al follow-up a 1 settimana, entrambi i gruppi hanno sperimentato una riduzione significativa nella media di ore giornaliere di cefalea e nel numero di analgesici assunti al giorno; questi risultati sono stati mantenuti per le successive settimane di follow-up. 3. L'intensità del dolore è rimasta invariata per tutta la durata dello studio.
<i>Cerritelli et al 2015</i> ⁴⁸	Chronic Migraine	N= 105 (36M, 69F) Età - 2 gruppi di intervento: ●Gruppo sham (media 40.7aa) n=35; ●Gruppo terapia manuale (OMT) (media 36.9aa) n=35; ●Gruppo controllo (media 38.4aa) n=35. Drop-out N=0.	La durata dell'intervento è stata di 19 settimane; il gruppo OMT e Sham durante questo periodo hanno ricevuto 8 sessioni della durata di 30 minuti, pianificate con cadenza settimanale per le prime due sessioni, bisettimanale per le successive due, poi mensilmente per le quattro sessioni rimaste, per un totale di 8 sessioni. Gruppo terapia manuale (OMT): Myofascial release ai muscoli e alle fascia, BLT (movimenti manuali leggeri che consentono al professionista di testare la tensione dei legamenti, disimpegnare l'area con SD), BMT (come BLT ma applicata al campo delle tecniche cranio-sacrali) + terapia farmacologica. Gruppo Sham: OMT simulato + terapia farmacologica. Gruppo controllo: terapia farmacologica.	1. Headache Impact Test-6 (HIT-6); 2. Diario delle cefalee: frequenza, intensità (scala di Likert 0-3), quantità di farmaci concomitanti assunti. Follow-up: 5 settimane.	Il gruppo OMT ha significativamente ridotto il punteggio HIT-6, giorni di emicrania, intensità di dolore e disabilità (sia nel confronto OMT-controllo che OMT sham).
<i>Demirturk et al. 2002</i> ⁴⁹	CTTH	N=35 (0M, 35F) Età media 37.91aa 2 gruppi di intervento: ●Gruppo Connective Tissue Manipulation (CTM) (media 39.47aa) n=15; ●Gruppo Mobilizzazione (media 37.07aa) n=15. Drop-out N=5 (CTM=3; Mobilizzazione n=2).	Tutti i soggetti prima di ogni seduta hanno ricevuto massaggio a collo e alto torace e calore superficiale. Gruppo Connective Tissue Manipulation: 30 min per 20 sedute per 4 settimane, applicata digitopressione lieve con i polpastrelli dalla regione sacrale sino all'occipite; Gruppo Mobilizzazione: 3 volte a settimana per 4 settimane con tecniche comprendenti trazione manuale, tecniche di gliding antero-posteriore e lateral glide.	1. Diario delle cefalee: frequenza, intensità, Headache Index (HI) ottenuto sommando i punteggi parziali del dolore giornaliero espresso su scala numerica (0-100); 2. ROM cervicale mediante goniometro; 3. Soglia di dolore pressoria (PPT) mediante algometro su tender point. Follow-up a 1 mese.	I risultati dello studio hanno indicato che tutti i parametri hanno mostrato un miglioramento significativo in entrambi i gruppi: non vi erano differenze tra i gruppi per quanto riguarda HI, PPT e il movimento attivo cervicale. In conclusione, entrambi i trattamenti sono risultati validi per gli outcome valutati sia post trattamento che al follow-up.

STUDIO	DIAGNOSI	CAMPIONE	INTERVENTO/CONTROLLO	MISURE DI OUTCOME	RISULTATI
<i>Espí-López et al. 2014 (a)</i> ⁵⁰	ETTH CTTH	N=76 (14M, 62F) Età 18-65aa (media 39,9aa) 3 gruppi di intervento e 1 gruppo di controllo: ● Gruppo Suboccipital Soft Tissue Inhibition Treatment (SI) n=19; ● Gruppo Manipulative Treatment of the Occiput, Atlas and Axis (OAA) n=19; ● Gruppo Combined Treatment (SI+OAA) n=19; Gruppo Controllo (CG) n=19. Drop-out N=0.	4 sedute di trattamento, ogni 7 giorni, per tutti i soggetti inclusi. Gruppo SI: posizionate le mani sotto la testa del paziente e preso contatto con la muscolatura sub-occipitale a livello dell'arco posteriore dell'atlante, si esercita una pressione progressiva mantenuta per 10 minuti al fine di ottenere l'effetto terapeutico di inibizione + <i>Resting Position</i> per 5 minuti. Gruppo OAA: manipolazione bilaterale del rachide cervicale superiore + <i>Restion Position</i> per 5 minuti. Gruppo SI+OAA: trattamento inibitorio della muscolatura sub-occipitale come nel gruppo SI e successiva manipolazione del rachide cervicale superiore bilaterale come nel gruppo OAA+ <i>Resting Position</i> per 5 minuti. Gruppo Controllo: mantenimento della <i>Resting Position</i> per un tempo pari a 10 minuti. <i>Resting position:</i> mantenimento della posizione supina tenendo testa e collo in posizione neutra.	1. The Headache Disability Inventory (HDI). Follow-up a 1 mese.	Riduzione significativa della frequenza degli episodi di cefalea solamente nel gruppo OAA e nel gruppo SI+OAA, anche se in tutti i gruppi di trattamento si è registrata una riduzione della severità dei sintomi. Migliorato anche il punteggio relativo alla sfera emozionale della scala HDI nel gruppo OAA; tuttavia soltanto il gruppo SI+OAA ha mostrato una maggior efficacia nell'incentivare il punteggio complessivo dell'HDI rispetto al gruppo SI e al gruppo di controllo, e solamente nel gruppo di intervento combinato è stato registrato un miglioramento di fotofobia, fonofobia e dolorabilità dei muscoli pericranici.
<i>Espí-López et al. 2014 (b)</i> ⁵¹	ETTH CTTH	N=84 (16M, 68F) Età 18-65aa (media 39.76aa) 3 gruppi di intervento e 1 gruppo di controllo: ● Gruppo Manual Therapy of Suboccipital Soft Tissue Inhibition n=20; ● Gruppo Occiput-Atlas-Axis Joint Manipulation n=22; ● Gruppo Combined Treatment n=20; ● Gruppo Controllo n=22. Drop-out N=4 (Manipulation group n=2; Control group n=2).	1 seduta di trattamento di 20 minuti alla settimana, per 4 settimane. Gruppo Manual Therapy Treatment: contattata la muscolatura sub-occipitale a livello dell'arco posteriore dell'atlante, si esercita una pressione progressiva mantenuta per 10 minuti al fine di ottenere l'inibizione della stessa muscolatura + mantenimento della posizione supina neutra per 5 minuti. Gruppo Manipulation Treatment: manipolazione bilaterale del rachide cervicale + mantenimento della posizione supina neutra per 5 minuti. Gruppo Combined Treatment: trattamento inibitorio della muscolatura suboccipitale e successiva manipolazione del rachide cervicale eseguita bilateralmente + mantenimento della posizione supina neutra per 5 minuti. Gruppo Controllo: mantenimento della posizione supina tenendo testa e collo in posizione neutra per 10 minuti.	1. Percezione multidimensionale del dolore mediante il McGill Pain Questionnaire. 2. ROM cervicale misurato mediante CROM. 3. Frequenza e intensità del dolore (diario delle cefalee). Follow-up a 1 mese.	1. Percezione multidimensionale del dolore migliorata significativamente in tutti i gruppi di trattamento, soprattutto nel gruppo Manipulation Treatment, nel quale si evidenziano miglioramenti sia a 4 settimane sia dopo 1 mese. 2. Incremento del ROM cervicale nel gruppo Manual Treatment e Manipulation Treatment. 3. Riduzione significativa della frequenza degli attacchi evidenziata nel gruppo Combined Treatment sia a 4 settimane che dopo 1 mese; migliorata anche l'intensità del dolore nei gruppi Manipulation Treatment e Combined Treatment a 4 settimane e dopo 1 mese.

STUDIO	DIAGNOSI	CAMPIONE	INTERVENTO/CONTROLLO	MISURE DI OUTCOME	RISULTATI
<i>Espí-López et al. 2014 (c)</i> ⁵²	ETTH CTTH	N=84 (16M, 68F) Età 18-65aa (media 39.76aa) 3 gruppi di intervento 1 di controllo: <ul style="list-style-type: none"> ●Gruppo Soft-tissue Inibition (SI) (media 42.75aa) n=20; ●Gruppo Occipitum-Atlas-Axis (OAA) (media 34aa) n=22; ●Gruppo Soft-tissue Inibition+Occipitum-Atlas-Axis (SI+OAA) (media 40.70aa) n=20; ●Gruppo Controllo (media 41,95aa) n=22. Drop-out N=4 (g. OAA n=2; g. controllo n=2).	Per ogni soggetto 4 sedute di trattamento con frequenza 1v/sett; Gruppo SI: Pressure release dei muscoli suboccipitali. Gruppo OAA: manipolazione C0-C1 e C1-C2 bilaterale. Gruppo SI + OAA: trattamento ricevuto sia dal gruppo SI che OAA. Gruppo Controllo: nessun trattamento; mantenimento della posizione supina per 10 min.	1. Headache Impact Test (HIT-6); 2. Headache Disability Inventory (HDI); 3. Intensità del dolore (VAS); 4. ROM della giunzione craniocervicale mediante CROM-device; 5. Diario delle cefalee (frequenza e intensità). Follow-up a 1 mese.	Assenti differenze significative inter gruppo al baseline 1. HIT-6: OAA ridotto significativamente. 2. HDI intra-gruppo: differenze statisticamente significative nel gruppo OAA e SI+OAA. Al follow-up tutti i gruppi hanno mostrato una differenza significativa. HDI(sezione funzionale) inter-gruppo: differenza statisticamente significativa tra il Controllo e OAA, Controllo e SI+OAA e SI e SI+OAA. 4. ROM in flessione intra-gruppo: migliorata dopo il trattamento in tutti i gruppi, mantenuto al follow-up in SI, OAA e SI+OAA). ROM in flessione inter gruppo: statisticamente significativa tra Controllo e OAA. Al follow-up nessuna differenza statistica tra i gruppi di trattamento. ROM in estensione intra-gruppo: migliorata in modo significativo dopo il trattamento in OAA, SI+OAA e Controllo, mantenuto al follow-up solo nei gruppi di trattamento. ROM in estensione inter gruppo: post trattamento differenza statisticamente significativa tra Controllo e OAA. Al follow-up è stata statisticamente significativa tra i gruppi di trattamento differenze statisticamente significative tra Controllo e SI, Controllo e SI+OAA, e tra Controllo e OAA

STUDIO	DIAGNOSI	CAMPIONE	INTERVENTO/CONTROLLO	MISURE DI OUTCOME	RISULTATI
<i>Ghanbari et al. 2015</i> ⁵³	Migraine	N=44 (20M, 24F) Età - 2 gruppi di intervento: ● Gruppo Medication (media 35.86aa) n=22; ● Gruppo Positional Release Therapy e Medication (PRT-medication) (media 38.63aa) n=22. Drop-out N=0.	Per ogni gruppo 2 settimane di osservazione senza assunzione di terapia farmacologica seguite da 2 settimane di trattamento. Gruppo Medication: 2 settimane di assunzione della terapia farmacologica; Gruppo PRT-medication: 5 sedute in 2 settimane di trattamento manuale dei TrPs attivi su muscoli cervicali mediante Positional Release Therapy. Durante il trattamento i soggetti del gruppo PRT dovevano sospendere la terapia farmacologica da 8h prima della seduta.	1. Diario delle cefalee: frequenza, intensità, durata, N° di pastiglie assunte; 2. Soglia di dolore pressoria mediante algometro e intensità di dolore (NPI) su TrPs; 3. ROM cervicale in flessione, estensione, rotazione e flessione laterale misurati mediante goniometro. Follow-up a 1 mese, 2 mesi e 4 mesi.	Assenti differenze significative inter gruppo al baseline. 1. Entrambi i gruppi presentano riduzione statisticamente significativa in frequenza, intensità, durata e n° di pastiglie assunte. Nel confronto tra gruppi riduzione statisticamente significativa in favore del gruppo PRT-medication. 2. Riduzione statisticamente significativa nella sensibilità dei TrPs nel gruppo PRT-medication. Assenti differenze nel controllo tra gruppi. 3. Flessione, estensione, lateroflessione dx e sx aumentate nel gruppo PRT-medication; rotazione bilaterale aumentata in entrambi i gruppi. Assenti differenze nel confronto intra-gruppo.
<i>Ghanbari et al. 2012</i> ⁵⁴	TTH	N=30 (2M, 28F) Età - 2 gruppi di intervento: ● Gruppo Medication (media 36.26aa) n=15; ● Gruppo Positional Release Therapy (PRT) (media 37.66aa) n=15. Drop-out N=0.	Per ogni gruppo 2 settimane di osservazione seguite da 4 settimane di intervento. Gruppo Medication: 4 settimane di assunzione dell'abituale terapia farmacologica; Gruppo PRT: 5 sedute in 2 settimane di trattamento manuale dei TrPs attivi su muscoli cervicali mediante Positional Release Therapy; 2 settimane di osservazione.	1. Diario delle cefalee: frequenza, intensità, durata; 2. Soglia di dolore pressoria mediante algometro e intensità di dolore (NPI) su TrPs; 3. N° di pastiglie assunte. Follow-up a 2 settimane.	1. Riduzione significativa della frequenza e della durata di cefalea. 3. Riduzione significativa del numero delle pastiglie assunte in entrambi i gruppi. Assenti differenze significative tra PRT e Medication per tutti gli outcome valutati.

STUDIO	DIAGNOSI	CAMPIONE	INTERVENTO/CONTROLLO	MISURE DI OUTCOME	RISULTATI
Moraska et al 2015 ⁵⁵	TTH	<p>N=62 (14M, 48F) Età 18-59aa</p> <p>1 gruppo di intervento, 1 gruppo placebo e 1 gruppo di controllo:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Gruppo Massaggio (media 32.1aa) n=20; ● Gruppo Placebo (media 34.7aa) n=21; ● Gruppo Wait-List (media 33.4aa) n=21. <p>Drop-out N=6 (Massage n=3; Placebo n=2; Wait-List n=1).</p>	<p>Intervento suddiviso in tre fasi consecutive: baseline (4 settimane), treatment (6 settimane) e run-out (4 settimane).</p> <p>La fase di trattamento è stata divisa in due fasi da 3 settimane ciascuna.</p> <p>Per il gruppo massaggio e per il gruppo placebo 2 sedute alla settimana, di 45 minuti ciascuna, con almeno 48 ore di distanza l'una dall'altra per un massimo di 12 sedute.</p> <p>Massage: 15 min di rilasciamento miofasciale della muscolatura di schiena, spalle, petto e collo; 20 min di trattamento dei punti trigger individuati nei muscoli trapezio superiore, sub-occipitali, SCOM; 10 min di rilassamento post-isometrico mediante inclinazione laterale destra e sinistra del collo, frizione circolare di massetere, temporale, muscoli occipitali e frontali, dolce sfioramento e impastamento di collo e spalle.</p> <p>Placebo: applicazione di ultrasuono (US) depotenziato massaggiato sulla pelle da parte di infermiere, approssimativamente a livello di trapezio superiore e muscolatura sub-occipitale (US Dynatron 150plus con intensità 1W/cm², frequenza 1.0 Mhz e ciclo di lavoro 20%; è stata utilizzata una testa non funzionante (5cm²) fornita dal produttore).</p> <p>Wait-List: nessun trattamento.</p>	<p>1. Diario delle cefalee: frequenza, intensità (scala di misura VAS di 100mm) e durata (in ore/minuti) della cefalea e uso di farmaci.</p> <p>2. Percezione del cambiamento clinico (Perceived clinical change) mediante una scala di 15 punti, con valori compresi tra -7 e +7.</p> <p>3. Soglia di dolore pressoria (PPT) mediante algometro su trigger point a livello di trapezio superiore e sub-occipitali (algometro Wagner FPN 50).</p> <p>4. Qualità della vita mediante due questionari: The Headache Disability Inventori (HDI) e The Headache Impact Test (HIT-6).</p> <p>Follow-up: 1 mese.</p>	<p>1. Riduzione significativa tra i tre gruppi nel tempo solamente per la frequenza degli episodi di cefalea ma non per l'intensità e la durata. Rispetto al baseline, la frequenza si è ridotta sia per il gruppo massaggio sia per il gruppo placebo, ma non è stata rilevata alcuna differenza significativa tra questi due gruppi.</p> <p>2. Maggior percezione del cambiamento clinico solamente per i soggetti appartenenti al gruppo di intervento, ma non per i soggetti del gruppo placebo o wait-list.</p> <p>3. Soglia di dolore pressoria aumentata solamente nei muscoli dei pazienti del gruppo massaggio.</p> <p>4. Mentre il miglioramento del punteggio del questionario HIT-6 è avvenuto sia nel gruppo placebo che nel gruppo massaggio, quello del questionario HDI è stato registrato solo per i pazienti del gruppo di intervento.</p> <p>Sembra che l'intervento sui punti trigger sia una componente importante nel trattamento dei pazienti con TTH, e che questo tipo di cefalea primaria, come qualsiasi altra forma di dolore cronico, risponda bene anche al trattamento placebo.</p>

STUDIO	DIAGNOSI	CAMPIONE	INTERVENTO/CONTROLLO	MISURE DI OUTCOME	RISULTATI
Nelson et al 1998 ⁵⁶	Migraine	<p>N=218 (46M, 172F) Età media 37,9aa</p> <p>3 gruppi di intervento: ●Gruppo Spinal Manipulation Therapy (SMT) (media 36.1aa) n=71; ●Gruppo Medication (media 37.4aa) n=70; ●Gruppo Spinal Manipulation Therapy+Medication (SMT+Medication) (media 40.2aa) n=77.</p> <p>Drop-out N=56 (g. SMT n=17; g. Medication n=20; g. SMT+Medication n=19).</p>	<p>Gruppo SMT: 14 sedute in 8 settimane(max 2 trattamenti/settimana) di Manipolazioni della colonna cervicale e toracica in base alla presenza di rigidità e riduzione di movimento.</p> <p>Gruppo Medication: terapia con Amitriptilina. All'inizio del trattamento, i pazienti sono stati istruiti ad assumere una compressa da 25 mg prima di coricarsi aumenta a 50 mg dopo 1 settimana, a 75 mg dopo 2 sett, fino ad un massimo di 100 mg dopo 3 settimane; Posologia rallentata o arrestata in caso di effetti collaterali o raggiungimento dell'effetto desiderato (solievo dall'emicrania).</p> <p>Gruppo Spinal Manipulation Therapy + Medication: riceveva entrambi gli interventi sopracitati.</p>	<p>1. Diario delle cefalee: Headache Index (HI) ottenuto sommando i punteggi parziali del dolore giornaliero espresso su scala numerica (0-10);</p> <p>2. Over-the-counter (OTC) medication: assunzioni di farmaci concomitanti in aggiunta alla terapia di base;</p> <p>3. Short Form (SF-36).</p> <p>Follow-up: 1 mese.</p>	<p>1. La riduzione del punteggio HI durante il trattamento rispetto al basale era di 49% per il gruppo Medication, 40% per SMT e 41% per il gruppo SMT+Medication. Al follow-up post-trattamento la riduzione dal basale era del 24% per per il gruppo Medication, 42% per SMT e il 25% per il gruppo SMT+Medication. Assenti differenze statisticamente significative tra gruppi nei punteggi HI durante gli ultimi 28 giorni di trattamento né al follow-up. Nelle componenti del punteggio HI, che erano la gravità mal di testa (nei giorni con cefalea segnalati) e la frequenza (percentuale di giorni con mal di testa), durante l'ultimo mese di trattamento né al follow-up sono state riscontrate differenze statisticamente significative tra gruppi.</p> <p>2. Durante la fase di trattamento, non vi erano differenze statisticamente significative tra gruppi nell'uso di medicinali OTC, differenza osservata invece durante il periodo di follow-up, differenza statisticamente significativa in favore del gruppo SMT più che nel gruppo SMT+Medication.</p> <p>3. Al follow-up assenti differenze statisticamente significative in SF-36.</p>

STUDIO	DIAGNOSI	CAMPIONE	INTERVENTO/CONTROLLO	MISURE DI OUTCOME	RISULTATI
Vernon et al 2009 ⁵⁷	CTTH	N=20 (4M, 16F) Età 18-48aa 3 gruppi di intervento e 1 gruppo di controllo: ●Gruppo Medication +Chiropractic (M+C) (media 29aa) n=3; ●Gruppo placebo ●Medication + Chiropractic (pM+C) (media 34aa) n=5; ●Gruppo Medication + sham Chiropractic (M+sC) (media 29.4aa) n=7; Gruppo P lacebo Medication +sham Chiropractic (pM+sC) (media 43aa) n=5. Drop-out N=10 (MC n=4; placebo M+C n=0; g. M+ sham C n=3+EA; g. placebo M+ sham C n=2).	14 settimane di intervento per tutti i soggetti. Gruppo Medication: trattamento farmacologico con Amitriptilina, avviato con una dose di 10 mg/die per 2 settimane aumentato a 25 mg/die per le restanti 12 settimane. Dose non incrementata o decrementata in caso di mal tolleranza. Gruppo Placebo Medication: la formulazione placebo identica in sapore e aspetto all'Amitriptilina è stata somministrata con la stessa posologia. Gruppo Chiropractic: breve massaggio dei tessuti molli paraspinali cervicali, seguito da manipolazione dei segmenti disfunzionali da C0 a T3. Il trattamento chiropratico iniziava dopo 4 settimane di trattamento farmacologico (placebo o reale) con sedute 3v/settimana per 6 settimane e poi 1v/settimana per le ultime 4 settimane di questo periodo. Gruppo Sham Chiropractic: breve massaggio dei tessuti molli paraspinali cervicali, seguito da manipolazione simulata che prevedeva il solo contatto con testa e collo senza applicare la manipolazione. Il tempo di intervento e trattamento era identico.	1. Diario delle cefalee: frequenza della cefalea.	1. È stato ottenuto un effetto statisticamente significativo nel gruppo pM+C (appena al di sotto dei 3 giorni di riduzione fissati come risultato clinicamente rilevabile); per il gruppo MC è stato riscontrato un effetto clinicamente significativo, ma senza raggiungere la significatività statistica. A causa di differenze in età e frequenza di cefalea al baseline è stata eseguita un'analisi aggiustata per queste variabili: i giorni di cefalea né nel gruppo pM+C né in M+sC erano ridotti in modo statisticamente significativo o clinicamente rilevabile; per il gruppo MC, l'effetto del trattamento sulla frequenza di cefalea era statisticamente significativo con raggiungimento della rilevanza clinica. Non riportati i risultati sul gruppo pM+sC.

7. DISCUSSIONE

Solo 15 studi clinici randomizzati hanno indagato l'efficacia delle tecniche manuali nel trattamento delle cefalee primarie (4 *MH*, 11 *TTH*); restano assenti studi pertinenti alla *cefalea a grappolo*. La qualità metodologica è risultata di livello moderato in quanto i punteggi ottenuti dai *trial* alla *PEDro scale* hanno una media di 5.9, con una deviazione standard di 1.7. La difficoltà principale nell'attuare un confronto tra gli studi e trarne conclusioni definitive risiede soprattutto nel fatto che sono stati proposti protocolli differenti dai diversi autori, nei quali spesso sono state utilizzate solo *tecniche articolatorie*, solo *tecniche sui tessuti molli* o trattamenti che le combinino entrambe con o senza supplemento di terapia farmacologica. Inoltre le comparazioni effettuate nei diversi *RCTs* sono state molteplici per caratteristiche dei campioni, per ambito e per tipologia di protocolli di intervento. Oltre alle variabili appena esposte, è da considerare anche la disomogeneità di tutte le misure di *outcome* ad eccezione della *frequenza*, i cui dati sono riportati in quasi tutti gli studi. Alla *cefalea muscolo-tensiva (TTH)* è dedicato un numero maggiore di studi rispetto all'*emicrania (MH)*; la ragione potrebbe risiedere in diversi fattori: prima di tutto la *TTH* risulta essere la forma più diffusa tra le cefalee primarie a carico della popolazione adulta, alla quale si accompagna un maggior onere sociale ed economico⁵⁸; in secondo luogo la ricerca di trattamenti medici validi per contrastarla è più arretrata se confrontata con gli altri tipi di cefalea, come ad esempio l'*emicrania*, nel cui ambito tutti i soggetti con diagnosi accertata assumono già di base una terapia farmacologica. Infine, un altro motivo per cui il trattamento manuale è più studiato nei pazienti con *cefalea di tipo tensivo* potrebbe risiedere all'interno dei meccanismi riconosciuti essere alla base della sua patofisiologia. *Tenderness, hardness, trigger point* e più in generale il *dolore miofasciale* sono considerati elementi rilevanti nell'insorgenza, perpetuazione e cronicizzazione della *cefalea muscolo-tensiva*^{14, 15}, è ipotizzabile quindi pensare che gli interventi proposti si concentrino su tali obiettivi in maniera mirata.

Già a partire dagli anni 2000, diversi autori come *Lenzinck*³⁶, *Anderson*²⁹, *Fernández de Las-Peñas*⁵⁹, *Crawford*⁶⁰, *Moraska*³¹ hanno iniziato ad indagare l'efficacia dei trattamenti non farmacologici più comunemente utilizzati nella pratica clinica che si

ipotizzava agissero sulla patofisiologia delle cefalee quali: manipolazioni e mobilizzazioni spinali, trazioni e massaggi, ottenendo buoni risultati iniziali, tuttavia provvisti di evidenza inconsistente.

Tenendo conto di tutto questo, i 4 *RCTs* sull'*emicrania* presenti in questa revisione della letteratura sono risultati orientati non tanto alla valutazione della terapia manuale come trattamento di elezione, bensì come trattamento aggiuntivo al farmaco, il cui effetto si sommi ai benefici da esso forniti. Infatti, in tutti i *trial* i trattamenti manuali proposti sono stati sempre accompagnati dall'assunzione della terapia farmacologica di base, a riprova che già il solo farmaco sia in grado di produrre una riduzione consistente in termini di numero di episodi mensili^{21, 24, 61} intervenendo miratamente sulla patofisiologia dell'*emicrania*.

Il trattamento fisioterapico manuale in pazienti con diagnosi di *emicrania* potrebbe giocare un ruolo chiave agendo sugli *impairments funzionali* come dolore cervicale, *TrPs*⁶² o deficit di mobilità cervicale⁶³ frequentemente riscontrati in tali pazienti.

A fronte della revisione la terapia manuale sembra produrre effetti positivi in termini di riduzione di *frequenza* e *intensità* degli episodi emicranici con moderati livelli di evidenza; questo dato resta in linea con quanto già emerso dalle precedenti revisioni di *Luedtke*⁶⁴, *Bronfort*⁶⁵ e *Chaibi*²³ nelle quali viene suggerito l'utilizzo delle tecniche manuali di vario genere a supporto del trattamento farmacologico di base. Per quanto riguarda l'indicatore *durata*, invece, al momento le evidenze risultano "*molto basse*", questo a causa della ridotta numerosità della popolazione in esame: solamente un *RCT*, con importanti limiti metodologici sia nell'impostazione che nella conduzione del *trial*, la utilizza come misura di efficacia.

Un discorso differente può essere condotto in merito alla *cefalea muscolo-tensiva*. L'analisi generale degli studi mostra un livello di evidenza "*moderato*" soltanto per la *durata* degli attacchi di cefalea, l'effetto sugli altri *outcome* rilevanti, *intensità* e *frequenza*, è invece "*basso*".

Gli 11 *RCTs* inclusi nella revisione hanno però permesso di realizzare anche un'analisi più approfondita, andando a valutare separatamente il livello di importanza degli effetti indotti dalle sole *tecniche articolatorie*, dalle sole *tecniche sui tessuti molli* e dalla combinazione di entrambe.

Da questa ripartizione è emerso che l'intervento manuale agente sui tessuti molli da solo o in combinazione a tecniche articolatorie sembrerebbe avere un'evidenza

maggior rispetto alle sole mobilizzazioni e manipolazioni del rachide cervicale (Appendice 4). Quanto appena affermato però deve tener conto che le considerazioni riguardanti le tecniche articolatorie hanno risentito molto della bassa qualità metodologica dei rispettivi *trial* che di conseguenza hanno anche influenzato la qualità delle evidenze sull'intervento manuale nel suo complesso.

Al momento nella gestione dei soggetti con diagnosi di *TTH* sembrerebbe da preferire un approccio basato su *compressione ischemica, inibizione dei trigger point, digitopressione, myofascial release, direct/indirect myofascial release, rilasciamento post-isometrico, massaggio trasverso profondo* eventualmente abbinati a *mobilizzazione e High Velocity Low Amplitude Thrust* per migliorare la *frequenza, l'intensità* e la *durata* dei sintomi.

Queste tecniche possono essere considerate un metodo soddisfacente per ridurre l'eccitabilità e la sensibilità del sistema nervoso periferico e centrale. È stato già in precedenza dimostrato come la terapia manuale possa migliorare i sintomi cefalgici andando ad agire prettamente sui tessuti molli, ed anche sulla colonna vertebrale, attraverso *input* meccanici che influenzano la soglia dei recettori e di conseguenza innescano una cascata di eventi neurofisiologici in grado di dare origine a una diminuzione dei livelli di dolore e a cambiamenti clinici.⁶⁶

I risultati emergenti da questa revisione permettono di affermare che gli interventi riabilitativi di terapia manuale applicati ai pazienti con diagnosi di cefalea primaria possono avere effetti positivi su tutte le misure di *outcome* proposte nei *trial*, in particolar modo su *frequenza, intensità e durata*; nessun trattamento proposto, infatti, ha indotto effetti negativi.

Tuttavia, in alcuni *trial* gli effetti ottenuti sono stati molto piccoli e talvolta non clinicamente rilevanti. Ad esempio, una riduzione dell'intensità del dolore superiore al 30%, seppur statisticamente significativa, potrebbe risultare non rilevante in un soggetto con cefalea; tale *cut-off* è stato stabilito indagando una popolazione di pazienti con dolore cronico, ma senza diagnosi di cefalea.^{67, 68} È da tenere inoltre presente che il dolore è una sensazione complessa, che non equivale alla *nocicezione*, e che può essere influenzato da diversi fattori come depressione, ansia, perdita di autostima, problemi nella sfera lavorativa, familiare e sociale.⁶⁹

Gli stessi indicatori di *outcome intensità, frequenza e durata* degli attacchi, per quanto considerati maggiormente rilevanti, sono soltanto tre delle possibili misure

di esito valutabili; continuare a limitarsi ad una loro esclusiva analisi potrebbe non essere sufficientemente sensibile per riflettere quella che è la totalità dell'individuo. Altri indici di *outcome* come la qualità della vita, il livello di disabilità, la percezione di cambiamento clinico globale, potrebbero fornire maggiori dettagli sugli effetti del trattamento. Negli studi selezionati dalla revisione queste misure di *outcome* sono state prese in considerazione, ma purtroppo non da tutti gli autori; inoltre esse anche quando presenti spesso erano differenti per tipologia o se ricorrenti, per scala utilizzata.

La realizzazione di futuri *trial*, che facciano fronte a queste limitazioni dando maggior importanza a tutte le sfere al momento non sufficientemente indagate, consentirebbe forse di fare un ampio passo avanti nella comprensione di tutte le potenzialità dell'intervento di terapia manuale nell'ambito delle cefalee primarie.

8. CONCLUSIONI

- La terapia manuale mediante tecniche volte al trattamento di tessuti molli o delle articolazioni si è rivelato privo di controindicazioni in grado di incidere su *frequenza* degli attacchi, e migliorare l'*intensità* e la *durata* del dolore in soggetti affetti da cefalea primaria.
- La terapia manuale in soggetti con *emicrania* deve accompagnarsi all'assunzione della terapia farmacologica, attuale trattamento d'elezione.
- In pazienti con *emicrania* il trattamento comprendente tecniche mirate alla componente di tessuti molli e a quella articolare, produrrebbe effetti positivi in termini di riduzione di *frequenza* e *intensità*, e migliorerebbe gli *impairments* funzionali (*trigger point*, dolore e mobilità del distretto cervicale); dubbia l'efficacia di tale trattamento nell'influenzare la *durata* degli episodi.
- Nella gestione dei soggetti con diagnosi di *cefalea di tipo tensivo* sembrerebbe da preferirsi un trattamento indirizzato ai tessuti molli al quale possono essere integrate tecniche articolatorie del rachide cervicale; un trattamento che rispetti tali indicazioni porterebbe ad una modifica del quadro clinico in termini di *intensità*, *frequenza* e *durata* degli attacchi.
- La presente revisione fornisce al terapeuta manuale utili informazioni nella guida al trattamento più appropriato in termini di scelta tra tecniche su tessuti molli o tecniche articolatorie; non si dimostra in grado di individuare nel dettaglio la tecnica o l'insieme di più tecniche precise a cui ricorrere tra quelle esistenti. Le preferenze di terapeuta e paziente giocheranno quindi un ruolo importante nella pianificazione della seduta.

Appendice 1 - CRITERI DIAGNOSTICI

1. EMICRANIA¹

1.1 Eemicrania senza aura

Criteri diagnostici:

- A. Almeno 5 attacchi che soddisfino i criteri B-D
 - B. La cefalea dura 4-72 ore (non trattata o trattata senza successo)^{2,3}
 - C. La cefalea presenta almeno due delle seguenti caratteristiche:
 - 1. localizzazione unilaterale
 - 2. dolore di tipo pulsante
 - 3. dolore con intensità media o forte
 - 4. aggravata da o che limiti le attività fisiche di routine (es. camminare, salire le scale)
 - D. Alla cefalea si associa almeno una delle seguenti condizioni:
 - 1. presenza di nausea e/o vomito
 - 2. presenza di fotofobia e fonofobia
 - E. Non meglio inquadrata da altra diagnosi ICHD-3.
-

1.2 Eemicrania con aura

Criteri diagnostici:

- A. Almeno 2 attacchi che soddisfino i criteri B e C
 - B. Uno o più dei seguenti sintomi dell'aura completamente reversibili:
 - 1. visivi
 - 2. sensitivi
 - 3. parola/linguaggio
 - 4. motori
 - 5. del tronco encefalo
 - 6. retinici
 - C. Almeno due delle quattro seguenti caratteristiche:
 - 1. almeno un sintomo dell'aura si sviluppa gradualmente in >5 minuti e/o due o più sintomi si verificano in successione
 - 2. ogni singolo sintomo dura 5-60 minuti
 - 3. almeno un sintomo dell'aura è unilaterale
 - 4. l'aura è accompagnata, o seguita entro 60 minuti, da cefalea
 - D. Non meglio inquadrata da altra diagnosi ICHD-3 ed è stato escluso un attacco ischemico transitorio.
-

2. CEFALEA DI TIPO TENSIVO¹

2.2 Cefalea di tipo tensivo episodica frequente

Criteri diagnostici:

- A. Almeno 10 episodi di cefalea che si verificano in media 1-14 giorni al mese per >3 mesi (≥ 12 e < 180 giorni all'anno) e che soddisfino i criteri B-D
- B. Durata da 30 minuti a 7 giorni
- C. Almeno due delle seguenti quattro caratteristiche:
 - 1. localizzazione bilaterale
 - 2. qualità gravativa o costrittiva (non pulsante)
 - 3. intensità lieve o media
 - 4. non aggravata dall'attività fisica di routine, come camminare o salire le scale
- D. Si verificano entrambe le seguenti condizioni:
 - 1. assenza di nausea e vomito
 - 2. può essere presente fotofobia oppure fonofobia, ma non entrambe
- E. Non meglio inquadrata da altra diagnosi ICHD-3.

3. CEFALEA A GRAPPOLO e altre cefalee autonomico-trigeminali¹

3.1 Cefalea a grappolo

Criteri diagnostici:

- A. Almeno 5 attacchi che soddisfino i criteri B-D
 - B. Dolore di intensità severa o molto severa, unilaterale, in sede orbitaria, sovraorbitaria e/o temporale, della durata di 15-180 minuti (senza trattamento)¹
 - C. La cefalea è associata ad una o entrambi le seguenti condizioni:
 - 1. almeno uno dei seguenti sintomi o segni omolaterali al dolore
 - a) iniezione congiuntivale e/o lacrimazione
 - b) congestione nasale e/o rinorrea
 - c) edema palpebrale
 - d) sudorazione facciale e frontale
 - e) arrossamento facciale e frontale
 - f) sensazione di orecchio pieno
 - g) miosi e/o ptosi
 - 2. sensazione di irrequietezza o agitazione
 - D. La *frequenza* degli attacchi è compresa tra 1 ogni due giorni e 8 al giorno per più della metà del periodo di tempo in cui la patologia è in fase attiva
 - E. Non meglio inquadrata da altra diagnosi ICHD-3.
-

Appendice 2 - CRITERI DI INCLUSIONE ED ESCLUSIONE

CRITERI DI ELEGGIBILITÀ

CRITERI DI INCLUSIONE	CRITERI DI ESCLUSIONE
<ul style="list-style-type: none">• Soggetti adulti (>18aa) con cefalea primaria (<i>Tension-type headache, Cluster headache, Migraine disorders</i>) nella forma episodica o cronica;• Studi che utilizzino qualsiasi forma di trattamento fisioterapico di terapia manuale (tecniche articolari e tecniche sui tessuti molli);• Studi che considerino come <i>comparator</i> la <i>usual care</i> (<i>wait list, placebo, sham treatment</i>), il trattamento farmacologico (<i>Routine Medication</i>) o un'altra forma di trattamento fisioterapico;• Studi che indaghino almeno uno tra <i>frequenza, intensità e durata</i> dell'episodio;• Studi <i>RCTs</i> in Italiano o Inglese senza limiti temporali o filtri.	<ul style="list-style-type: none">• Soggetti con comorbidità;• Studi che usino trattamento primario farmacologico o con tossina botulinica e studi che non utilizzino tecniche fisioterapiche;• Studi secondari (<i>Systematic Review, Meta-analysis, Cohort study o Case study</i>);• Studi per i quali non è stato possibile reperire il formato <i>full-text</i>.

Appendice 3 - KEYWORDS E STRINGHE DI RICERCA

PAROLE CHIAVE PER DOMINIO P.I.C.O.M.

Popolazione:

- *Primary headaches*
- *Tension-type headache*
- *Cluster headache*
- *Migraine disorders*
- *Chronic tension headache*
- *Episodic tension headache*
- *Chronic cluster headache*
- *Episodic cluster headache*
- *Migraine aura*
- *Episodic migraine*
- *Migraine with aura*
- *Migraine without aura*

Intervento:

- *Musculoskeletal Manipulations*
- *Spinal manipulation*
- *Massage*
- *Acupuncture*
- *Physical therapy*
- *Rehabilitation*
- *Manual Therapy*
- *Manipulative Therapy*
- *Joint mobilization*
- *Joint manipulation*
- *Spinal mobilization*
- *Manual lymphatic drainage*
- *Dry needling*
- *Muscle energy techniques*
- *Myofascial release*
- *Physiotherapy*
- *Massage therapy*
- *Trigger point*
- *MPS*
- *Myofascial pain syndrome*

Comparator:

- *Standard treatment*
- *Usual care*
- *Drug therapy*
- *Non-pharmacological treatments*

Outcome:

- *Attack frequency*
- *Pain*
- *Pain intensity*
- *Pain duration*
- *Quality of life*
- *Participation*
- *Activities of Daily Living*
- *Acute pain*
- *Chronic pain*
- *Social participation*

Metodi:

- *RCT*
- *Sistematic Review*
- *Meta analysis*
- *Cohort*
- *Case study*
- *Case report*

STRINGHE DI RICERCA PER BANCA DATI:

1. COCHRANE DATABASE OF SYSTEMATIC REVIEWS

Stringa di ricerca

[MeSH descriptor [Headache Disorders, Primary] OR MeSH descriptor [Tension-Type Headache] OR MeSH descriptor [Cluster Headache] OR MeSH descriptor [Migraine Disorders] OR [Headache Disorders, Primary] OR Tension-type headache:ti,ab,kw OR Cluster headache:ti,ab,kw OR Migraine disorders:ti,ab,kw] AND [MeSH descriptor: [Musculoskeletal Manipulations] OR MeSH descriptor: [Manipulation, Spinal] OR MeSH descriptor: [Massage] OR MeSH descriptor: [Acupuncture] OR MeSH descriptor: [Acupuncture Therapy] OR MeSH descriptor: [Physical Therapy Modalities] OR MeSH descriptor: [Rehabilitation] OR MeSH descriptor: [Trigger Points] OR MeSH descriptor: [Myofascial Pain Syndromes] OR manual therapy:ti,ab,kw OR musculoskeletal manipulations:ti,ab,kw OR manipulative therapy:ti,ab,kw OR joint mobilization:ti,ab,kw OR joint manipulation:ti,ab,kw OR "spinal manipulation":ti,ab,kw OR "massage therapy":ti,ab,kw OR massage:ti,ab,kw OR "manual lymphatic drainage":ti,ab,kw OR "acupuncture":ti,ab,kw OR dry needling:ti,ab,kw OR muscle energy techniques:ti,ab,kw OR myofascial release:ti,ab,kw OR "physiotherapy":ti,ab,kw OR "physical therapy":ti,ab,kw OR "rehabilitation":ti,ab,kw OR "trigger point":ti,ab,kw OR "myofascial pain syndrome":ti,ab,kw] AND [MeSH descriptor: [Drug Therapy] OR "drug therapy":ti,ab,kw OR non-pharmacological treatments:ti,ab,kw OR standard treatment:ti,ab,kw OR usual care:ti,ab,kw] AND [MeSH descriptor: [Pain] OR MeSH descriptor: [Acute Pain] OR MeSH descriptor: [Chronic Pain] OR MeSH descriptor: [Quality of Life] OR MeSH descriptor: [Social Participation] OR MeSH descriptor: [Activities of Daily Living] OR attack frequency:ti,ab,kw OR "pain intensity":ti,ab,kw OR pain duration:ti,ab,kw]

Risultati ottenuti: Review→4 records; RCT→78 records; Methods Studies→83 records.

2. EMBASE

Stringa di ricerca

['primary headache'/exp/mj OR 'headache disorders, primary'/mj OR 'primary headache'/mj OR 'primary headache disorder'/mj OR 'primary headache disorders'/mj OR 'primary headaches'/mj OR 'tension type headache'/exp/mj OR 'headache, pressure'/mj OR 'headache, tension'/mj OR 'pressure headache'/mj OR 'pressure headaches'/mj OR 'tension headache'/mj OR 'tension headaches'/mj OR 'tension type headache'/mj OR 'tension type headaches'/mj OR 'tension-type headache'/mj OR 'chronic tension headache'/exp/mj OR 'chronic tension headache'/mj OR 'chronic tension headaches'/mj OR 'chronic tension type headache'/mj OR 'chronic tension type

*headaches'/mj OR 'episodic tension headache'/exp/mj OR 'episodic tension headache'/mj OR 'episodic tension headaches'/mj OR 'episodic tension type headache'/mj OR 'episodic tension type headaches'/mj OR 'cluster headache'/exp/mj OR 'cluster headache'/mj OR 'cluster headaches'/mj OR 'headache, cluster'/mj OR 'chronic cluster headache'/exp/mj OR 'chronic cluster headache'/mj OR 'chronic cluster headaches'/mj OR 'episodic cluster headache'/exp/mj OR 'episodic cluster headache'/mj OR 'episodic cluster headaches'/mj OR 'migraine disorders'/exp/mj OR 'familial migraine'/mj OR 'headache, migrainous'/mj OR 'hemicrania'/mj OR 'migraine'/mj OR 'migraine disorders'/mj OR 'status hemicranicus'/mj OR 'episodic migraine'/exp/mj OR 'episodic migraine'/mj OR 'migraine aura'/exp/mj OR 'aura, migrainous'/mj OR 'migraine aura'/mj OR 'migrainous aura'/mj OR 'migraine with aura'/exp/mj OR 'classic migraine'/mj OR 'migraine with aura'/mj OR 'migraine, classic'/mj OR 'migraine without aura'/exp/mj OR 'common migraine'/mj OR 'migraine without aura'/mj OR 'migraine, common'/mj] **AND** [(*'musculoskeletal manipulations'/exp OR 'manipulation spinal'/exp OR 'massage'/exp OR 'massage' OR 'sports massage' OR 'acupuncture'/exp OR 'acupuncture' OR 'acupuncture point' OR 'acupuncture points' OR 'acupuncture therapy' OR 'acupuncture, ear' OR 'acupuncture, earlobe' OR 'auriculotherapy' OR 'ear acupuncture' OR 'earlobe acupuncture' OR 'meridians' OR 'point, acupuncture' OR 'physical therapy'/exp OR 'rehabilitation'/exp OR 'functional readaptation' OR 'medical rehabilitation' OR 'rehabilitation' OR 'rehabilitation concept' OR 'rehabilitation potential' OR 'rehabilitation process' OR 'rehabilitation program' OR 'rehabilitation programme' OR 'rehabilitation, medical' OR 'rehabilitative treatment' OR 'trigger point'/exp OR 'trigger point' OR 'trigger points' OR 'myofascial pain syndrome'/exp OR 'myofascial pain' OR 'myofascial pain dysfunction' OR 'myofascial pain dysfunction syndrome' OR 'myofascial pain syndrome' OR 'myofascial pain syndromes' OR 'myofascial syndrome' OR 'manual therapy'/exp OR 'manipulation therapy' OR 'manipulation treatment' OR 'manipulation, spinal' OR 'manipulative medicine' OR 'manipulative therapy' OR 'manipulative treatment' OR 'manual therapy' OR 'medicine, manipulative' OR 'musculoskeletal manipulations' OR 'therapy, manual' OR 'joint mobilisation'/exp OR 'joint mobilisation' OR 'joint mobilization' OR 'manual lymphatic drainage' OR 'dry needling' OR 'muscle energy technique' OR 'myofascial release' OR 'physiotherapy'/exp OR 'physical therapy' OR 'physical therapy (speciality)' OR 'physical therapy (specialty)' OR 'physical therapy modalities' OR 'physical therapy service' OR 'physical therapy speciality' OR 'physical therapy specialty' OR 'physical therapy techniques' OR 'physical treatment' OR 'physio therapy' OR 'physiotherapy' OR 'physiotherapy department' OR 'therapy, physical'] **AND** [(*'drug therapy'/exp OR 'drug therapy' OR 'drug treatment' OR 'medicament therapy' OR 'medicament treatment' OR 'medication' OR 'medicinal therapy' OR 'medicinal treatment' OR 'pharmaceutical therapy' OR 'pharmaceutical treatment' OR 'pharmaco-therapy' OR 'pharmaco-treatment' OR***

'pharmacological therapy' OR 'pharmacological treatment' OR 'pharmacotherapy' OR 'pharmacotreatment' OR 'therapeutic uses' OR 'therapy, drug' OR 'therapy, pharmacological' OR 'treatment, drug' OR 'treatment, pharmacological' OR 'usual care')] **AND** [(*'pain'/exp* OR *'acute pain'/exp* OR *'acute pain'* OR *'deep pain'* OR *'lightning pain'* OR *'nocturnal pain'* OR *'pain'* OR *'pain response'* OR *'pain syndrome'* OR *'chronic pain'/exp* OR *'chronic pain'* OR *'pain, chronic'* OR *'quality of life'/exp* OR *'hrql'* OR *'health related quality of life'* OR *'life quality'* OR *'quality of life'* OR *'social participation'/exp* OR *'social participation'* OR *'activities of daily living'/exp* OR *'adl (activities of daily living)'* OR *'activities of daily living'* OR *'activity, daily living'* OR *'daily life activity'* OR *'daily living activity'* OR *'pain intensity'/exp* OR *'pain intensity'* OR *'pain duration'*)] **AND** [(*'randomised controlled study'/exp* OR *'controlled trial, randomized'* OR *'randomised controlled study'* OR *'randomised controlled trial'* OR *'randomized controlled study'* OR *'randomized controlled trial'* OR *'trial, randomized controlled'* OR *'meta analysis (topic)'/exp* OR *'meta analysis (topic)'* OR *'meta-analysis as topic'* OR *'metaanalyses'* OR *'meta analysis'/exp* OR *'analysis, meta'* OR *'meta analysis'* OR *'meta-analysis'* OR *'metaanalysis'* OR *'review systematic'/exp* OR *'review, systematic'* OR *'systematic review'* OR *'cohort study'/exp* OR *'analysis, cohort'* OR *'cohort analysis'* OR *'cohort studies'* OR *'cohort study'* OR *'case report'/exp* OR *'case report'*)]

Risultati ottenuti: 310 records.

3. MEDLINE

Stringa di ricerca

["Headache Disorders, Primary"[Mesh] OR "Tension-Type Headache"[Mesh] OR "Cluster Headache"[Mesh] OR "Migraine Disorders"[Mesh] OR "Headache Disorders, Primary" OR "Tension-Type Headache" OR "Cluster Headache" OR "Migraine Disorders"] **AND** ["Musculoskeletal Manipulations"[Mesh] OR "Manipulation, Spinal"[Mesh] OR "Massage"[Mesh] OR "Acupuncture"[Mesh] OR "Acupuncture Therapy"[Mesh] OR "Physical Therapy Modalities"[Mesh] OR "Rehabilitation"[Mesh] OR "Trigger Points"[Mesh] OR "Myofascial Pain Syndromes"[Mesh] OR "manual therapy" OR "Musculoskeletal Manipulations" OR "manipulative therapy" OR "joint mobilization" OR "joint manipulation" OR "spinal mobilization" OR "spinal manipulation" OR "massage therapy" OR "massage" OR "manual lymphatic drainage" OR "acupuncture" OR "dry needling" OR "muscle energy techniques" OR "myofascial release" OR "physiotherapy" OR "physical therapy" OR "rehabilitation" OR "Trigger Points" OR "Myofascial Pain Syndromes"] **AND** ["Drug Therapy/drug therapy"[Mesh] OR "Drug Therapy/rehabilitation"[Mesh] OR "Drug Therapy/therapeutic use"[Mesh] OR "Drug

Therapy/therapy"[Mesh] OR "drug therapy" OR "non-pharmacological treatments" OR "standard treatment" OR "usual care"] AND ["Pain"[Mesh] OR "Acute Pain"[Mesh] OR "Chronic Pain"[Mesh] OR "Quality of Life/organization and administration"[Mesh] OR "Quality of Life/psychology"[Mesh] OR "Social Participation"[Mesh] OR "Activities of Daily Living"[Mesh] OR "attack frequency" OR "pain intensity" OR "pain duration"] AND ["Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial" [Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Review Literature as Topic"[Mesh] OR "Review" [Publication Type] OR "Cohort Studies"[Mesh] OR "Case Reports" [Publication Type]]

Risultati ottenuti: 51 records.

4. PEDro

Stringa di ricerca - Ricerca semplice

- *Primary headaches*
- *Tension-type headache*
- *Cluster headache*
- *Migraine disorders*

Risultati ottenuti: 162 records.

Appendice 4 - TABELLE GRADE

EMICRANIA - TERAPIA MANUALE vs CONTROLLO per ridurre <i>frequenza, intensità o durata</i> degli attacchi in pazienti con <i>emicrania</i> . Terapia Manuale: <i>tecniche articolatorie / tecniche sui tessuti molli / trattamento combinato;</i> Controllo: <i>trattamento farmacologico / tecniche manuali sham.</i>									
Valutazione della qualità							N° di pazienti		Qualità
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Terapia Manuale	Controllo	
<i>Frequenza</i> (valutato con: giorni di cefalea)									
4	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	serio*	nessuno	230	187	⊕⊕⊕○ MODERATA
<i>Intensità</i> (valutato con: scala di Likert/VAS)									
4	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	serio*	nessuno	230	187	⊕⊕⊕○ MODERATA
<i>Durata</i> (valutato con: h di cefalea al giorno)									
1	studi randomizzati	molto serio**	non importante	non importante	serio*	nessuno	22	22	⊕○○○ MOLTO BASSA

* *Sample size* non calcolata a priori;

** Cecità nell'assegnazione dei pazienti non garantita; cecità dei pazienti, terapisti e valutatori non garantita; *follow-up* inadeguato; assenza di *intention-to-treat analysis*.

CEFALEA DI TIPO TENSIVO - TERAPIA MANUALE vs CONTROLLO per ridurre <i>frequenza, intensità o durata</i> degli attacchi in pazienti con <i>cefalea di tipo tensivo</i> .									
Terapia Manuale: <i>tecniche articolatorie / tecniche sui tessuti molli / trattamento combinato;</i>									
Controllo: <i>trattamento farmacologico / tecniche manuali sham / non trattamento / ultrasuono spento / wait list / massaggio trasverso profondo+laser a bassa potenza.</i>									
Valutazione della qualità							N° di pazienti		Qualità
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Terapia Manuale	Controllo	
<i>Frequenza (valutato con: giorni di cefalea)</i>									
9	studi randomizzati	serio *	non importante	non importante	serio **	nessuno	378	235	⊕⊕○○ BASSA
<i>Intensità (valutato con: VAS/NPRS)</i>									
7	studi randomizzati	serio ***	non importante	non importante	serio ****	nessuno	268	213	⊕⊕○○ BASSA
<i>Durata (valutato con: ore di cefalea/giorno)</i>									
2	studi randomizzati	serio ***	non importante	non importante	non importante	nessuno	35	57	⊕⊕⊕○ MODERATA

* Cecità nell'assegnazione dei pazienti non garantita; assenza di similarità al *baseline*; cecità dei pazienti, terapisti e valutatori non garantita; *follow-up* inadeguato; assenza di *intention-*

to-treat analysis;

** *Sample size* non calcolata a priori; *sample size* calcolata a priori ma non rispettata; interruzione del *trial* per importante numero di *drop-out*; *IC*<95%)

*** Cecità nell'assegnazione dei pazienti non garantita; cecità dei pazienti, terapisti e valutatori non garantita; *follow-up* inadeguato; assenza di *intention-to-treat analysis*;

**** *Sample size* non calcolata a priori; *sample size* calcolata a priori ma non rispettata; *IC*<95%.

CEFALEA DI TIPO TENSIVO - TECNICHE SUI TESSUTI MOLLI vs CONTROLLO per ridurre *frequenza, intensità o durata* degli attacchi in pazienti con *cefalea di tipo tensivo*.

Tecniche sui tessuti molli: *direct-indirect myofascial release / inibizione TrPs / compressione ischemica / digitopressione / rilasciamento post isometrico;*

Controllo: *trattamento farmacologico / tecniche manuali sham / non trattamento / ultrasuono spento / wait list.*

Valutazione della qualità							N° di pazienti		Qualità
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Tecniche sui tessuti molli	Controllo	
<i>Frequenza (valutato con: giorni di cefalea)</i>									
6	studi randomizzati	serio *	non importante	non importante	non importante	nessuno	138	132	⊕⊕⊕○ MODERATA
<i>Intensità (valutato con: VAS; Scala da: 0 a 10)</i>									
5	studi randomizzati	serio *	non importante	non importante	non importante	nessuno	95	120	⊕⊕⊕○ MODERATA
<i>Durata (valutato con: ore di cefalea/giorno)</i>									
2	studi randomizzati	serio *	non importante	non importante	non importante	nessuno	35	57	⊕⊕⊕○ MODERATA

* Cecità nell'assegnazione dei pazienti non garantita; cecità dei pazienti, terapisti e valutatori non garantita; *follow-up* inadeguato; assenza di *intention-to-treat analysis*.

CEFALEA DI TIPO TENSIVO - TECNICHE ARTICOLATORIE vs CONTROLLO per ridurre *frequenza e intensità* degli attacchi in pazienti con *cefalea di tipo tensivo*.

Tecniche articolatorie: *manipolazione;*

Controllo: *trattamento farmacologico / non trattamento.*

Valutazione della qualità							N° di pazienti		Qualità
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Tecniche articolatorie	Controllo	
<i>Frequenza (valutato con: gg di cefalea)</i>									
5	studi randomizzati	serio *	non importante	non importante	serio **	nessuno	143	129	⊕⊕○○ BASSA
<i>Intensità (valutato con: VAS/NPRS)</i>									
3	studi randomizzati	serio ***	non importante	non importante	serio ****	nessuno	114	100	⊕⊕○○ BASSA

* Cecità nell'assegnazione dei pazienti non garantita; assenza di similarità al *baseline*; cecità dei pazienti, terapisti e valutatori non garantita; *follow-up* inadeguato; assenza di *intention-*

to-treat analysis;

** *Sample size* non calcolata a priori; *sample size* calcolata a priori ma non rispettata; interruzione del *trial* per importante numero di *drop-out*)

*** Cecità nell'assegnazione dei pazienti non garantita; cecità dei pazienti, terapisti e valutatori non garantita; *follow-up* inadeguato; assenza di *intention-to-treat analysis*;

**** *Sample size* non calcolata a priori.

CEFALEA DI TIPO TENSIVO - TECNICHE SUI TESSUTI MOLLI + TECNICHE ARTICOLATORIE vs CONTROLLO per ridurre *frequenza*, intensità e *durata* degli attacchi in pazienti con *cefalea di tipo tensivo*.

Tecniche sui tessuti molli: *massaggio trasverso profondo / compressione ischemica / inibizione TrPs / digitopressione;*

Tecniche articolatorie: *manipolazione;*

Controllo: *trattamento farmacologico / massaggio trasverso profondo+laser a bassa potenza / non trattamento.*

Valutazione della qualità							N° di pazienti		Qualità
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Tecniche sui tessuti molli + Tecniche articolatorie	Controllo	
<i>Frequenza</i> (valutato con: giorni di cefalea)									
4	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	serio *	nessuno	97	100	⊕⊕⊕○ MODERATA
<i>Intensità</i> (valutato con: VAS)									
3	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	serio *	nessuno	78	81	⊕⊕⊕○ MODERATA

* (Sample size calcolata a priori ma non rispettata; IC<95%)

Bibliografia

- ¹ International Headache Society (IHS), versione III beta del 2013.
- ² Allena M, Steiner TJ, Sances G, et al. Impact of headache disorders in Italy and the public-health and policy implications: a population based study within the Eurolight Project. *J Headache Pain*. 2015;16:100.
- ³ Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, et al. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology*. 2007;68:343-2.
- ⁴ Lipton RB, Stewart WF, Diamond S, Diamond ML, Reed M. Prevalence and burden of migraine in the United States: data from the American Migraine Study II. *Headache*. 2001;41:646-657.
- ⁵ Strassman AM, Raymond SA, Burstein R. Sensitization of meningeal sensory neurons and the origin of headaches. *Nature*. 1996;384:560-3.
- ⁶ Selby G, Lance JW. Observations on 500 cases of migraine and allied vascular headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 1960;23:23-32.
- ⁷ Peter J. Goadsby. Pathophysiology of migraine. *Ann Indian Acad Neurol*. 2012 Aug; 15(Suppl 1): S15-S22.
- ⁸ Lyngberg AC, Rasmussen BK, Jørgensen T, Jensen R. Has the prevalence of migraine and tension-type headache changed over a 12-year period? A Danish population survey. *Eur J Epidemiol*. 2005;20(3):243-9.
- ⁹ Stovner Lj, Hagen K, Jensen R, Katsarava Z, Lipton R, Scher A, Steiner T, Zwart JA. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia*. 2007;27(3):193-210.
- ¹⁰ Andlin-Sobocki P, Jönsson B, Wittchen HU, Olesen J. Cost of disorders of the brain in Europe. *Eur J Neurol*. 2005;12 Suppl 1:1-27.
- ¹¹ Rasmussen BK. Epidemiology of headache. *Cephalalgia*. 1995 Feb;15(1):45-68.

-
- ¹² Lyngberg AC, Rasmussen BK, Jørgensen T, Jensen R. Secular changes in health care utilization and work absence for migraine and tension-type headache: a population based study. *Eur J Epidemiol.* 2005;20(12):1007-14.
- ¹³ Schwartz BS, Stewart WF, Lipton R.B Lost workdays and decreased work effectiveness associated with headache in the workplace. *J Occup Environ Med.* 1997 Apr; 39(4):320-7.
- ¹⁴ Debashish Chowdhury. Tension type headache. *Ann Indian Acad Neurol.* 2012 Aug; 15(Suppl 1): S83–S88.
- ¹⁵ Bendtsen L. Central sensitization in tension-type headache--possible pathophysiological mechanisms. *Cephalalgia.* 2000 Jun; 20(5):486-508.
- ¹⁶ Malick A, Burstein R. Cells of origin of the trigeminohypothalamic tract in the rat. *J Comp Neurol* 1998;400: 125–44.
- ¹⁷ Malick A, Strassman AM, Burstein R. Trigeminohypothalamic and reticulohypothalamic tract neurons in the upper cervical spinal cord and caudal medulla of the rat. *J Neurophysiol* 2000; 84:2078–12.
- ¹⁸ Peter J Goadsby. Pathophysiology of cluster headache: a trigeminal autonomic cephalgia. *Lancet Neurology* 2002;1: 251-57.
- ¹⁹ Lance JW, Goadsby PJ. Mechanism and management of headache, 6th edn. London: Butterworth-Heinemann, 1998.
- ²⁰ Kristoffersen ES, Grande RB, Aaseth K, Lundqvist C, Russell MB Management of primary chronic headache in the general population: the Akershus study of chronic headache. *J Headache Pain.* 2012;13(2):113–120
- ²¹ Alex J Sinclair, Aaron Sturrock, Brendan Davies, Manjit Matharu. Headache management: pharmacological approaches. *Pract Neurol.* 2015 Dec;15(6): 411–423.
- ²² Bronfort G, Nilsson N, Haas M, Evans R, Goldsmith CH, Assendelft WJ, Bouter LM. (2004) Non-invasive physical treatments for chronic/recurrent headache. *Cochrane Database Syst Rev* 3:1–69

-
- ²³ Chaibi A, Tuchin PJ, Russell MB (2011) Manual therapies for migraine: a systematic review. *J Headache Pain* 12(2):127-133
- ²⁴ NICE. Clinical Guideline (150); Headaches: Diagnosis and management of headaches in young people and adults 2012.
<https://www.nice.org.uk/guidance/cg150> (accessed Jan 2015).
- ²⁵ Leone M, D'Amico D, Frediani F, Moschiano F, Grazi L, Attanasio A, Bussone G. Verapamil in the prophylaxis of episodic cluster headache: a double-blind study versus placebo. *Neurology*. 2000 Mar 28;54(6):1382-5.
- ²⁶ Fernández-de-las-Peñas C. Physical therapy and exercise in headache. *Cephalalgia*; 2008;28(Suppl. 1):36-38.
- ²⁷ Herren-Gerber R, Weiss S, Arendt-Nielsen L, Petersen-Felix S, Stefano G, Radanov B, Curaloto M. Modulation of central hypersensitivity by nociceptive input in chronic pain after whiplash injury. *Pain Med* 2004;5:366-76.
- ²⁸ Köseoglu E, Akboyraz A, Soyuer A, Ersoy AO. Aerobic exercise and plasma beta endorphin levels in patients with migrainous headache without aura. *Cephalalgia* 2003;23:972-6.
- ²⁹ Anderson RE, Seniscal C. A comparison of selected osteopathic treatment and relaxation for tension-type headaches. *Headache* 2006;46(3):1273-7.
- ³⁰ Van Ettekoven H, Lucas C. Efficacy of physiotherapy including a craniocervical training programme for tension-type headache; a randomised clinical trial. *Cephalalgia* 2006;26:983-91.
- ³¹ Moraska A, Chandler C. Pilot study of chronic tension type headache. *J Man Manipulative Ther* 2008;16(2):106-12.
- ³² Jackson JL, Shimeall W, Sessums L, Dezee KJ, Becher D, Diemer M, Berbano E, O'Malley PG (2010) Tricyclic antidepressants and headaches: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 341:c5222.

-
- ³³ Bryans R, Descarreaux M, Duranleau M, Marcoux H, Potter B, Ruegg R, et al. Evidence-based guidelines for the chiropractic treatment of adults with headache. *J Manipulative Physiol Ther.* National University of Health Sciences; 2011;34(5):274-89.
- ³⁴ Posadzki P, Ernst E. Spinal manipulations for the treatment of migraine: a systematic review of randomised clinical trials. *Cephalalgia.* 2011 Jun;31(8):964-70.
- ³⁵ Posadzki P, Ernst E. Spinal manipulations for tension-type headaches: a systematic review of randomised controlled trials. *Complement Ther Med* 2012;20:232-9
- ³⁶ Lenssinck MLB, Demen L, Verhagen AP, Berber MY, Passchier J, Koes BW. The effectiveness of physiotherapy and manipulation patients with tension-type headache: a systematic review. *Pain* 2004;112:381-8
- ³⁷ Silberstein S, Tfelt-Hansen P, Dodick DW, Limmroth V, Lipton RB, Pascual J, Wang SJ, Task Force of the International Headache Society Clinical Trial Subcommittee (2008) Guidelines for controlled trials of prophylactic treatment of chronic migraine in adults. *Cephalalgia* 28(5):484–495.
- ³⁸ Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med* 6(6): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097.
- ³⁹ Moseley AM, Herbert RD, Sherrington C, et al. Evidence for physiotherapy practice: a survey of the Physiotherapy Evidence Database (PEDro). *Aust J Physiother.* 2002;48:43–49.
- ⁴⁰ Verhagen AP, De Vet HCW, De Bie RA, et al. The Delphi list: a criteria list for quality assessment of randomized clinical trials for conducting systematic reviews developed by Delphi consensus. *J Clin Epidemiol.* 1998;51:1235–1241.

⁴¹ Guyatt, GH, Oxman AD, Vist GE et al. for the GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924-926.

⁴² Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R et al for the GRADE Working Group H. GRADE: what is “quality of evidence” and why it is important to clinicians? *BMJ* 2008;336:995-998.

⁴³ Ajimsha MS. *J Bodyw Mov Ther*. Effectiveness of direct versus indirect technique myofascial release in the management of tension-type headache. 2011;15:431-5.

⁴⁴ Berggreen S, Wiik E, Lund H. Treatment of myofascial trigger points in female patients with chronic tension-type headache - A randomized controlled trial. *Advances in Physiotherapy*. 2012;14:1(10-17).

⁴⁵ Bevilaqua-Grossi D, Gonçalves MC, Carvalho GF, Florencio LL, Dach F, Speciali JG, Bigal ME, Chaves TC. Additional effects of a physical therapy protocol on headache frequency, pressure pain threshold, and improvement perception in patients with migraine and associated neck pain: a randomized controlled trial. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2016.

⁴⁶ Boline P, Kassak K, Bronfort G, et al. Spinal manipulation versus amitriptyline for the treatment of chronic tension-type headache. A randomized controlled trial. *J Manip Physiol Ther*. 1995;18:148–154.

⁴⁷ Bove G, Nilsson N. Spinal manipulation in the treatment of episodic tension-type headache: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998;280(18):1576–9.

⁴⁸ Cerritelli F, Ginevri L, Messi G, Caprari E, Di Vincenzo M, Renzetti C, Cozzolino V, Barlafante G, Foschi N, Provinciali L. Clinical effectiveness of osteopathic treatment in chronic migraine: 3-Armed randomized controlled trial. *Complementary Therapies in Medicine*. 2015;23:(2):149-156.

⁴⁹ Demirturk F, Akarcali I, Akbayrak T, Cita I, Inan L. Results of two different manual therapy techniques in chronic tensiontype headache. *Pain Clin*. 2002;14:121-8.

-
- ⁵⁰ Espí-López GV, Gómez-Conesa A, Gómez AA, Martínez JB, Pascual-Vaca AO, Blanco CR. Treatment of tension-type headache with articulatory and suboccipital soft tissue therapy: a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Bodyw Mov Ther.* 2014;Oct;18(4):576-85.
- ⁵¹ Espí-López GV, Rodríguez-Blanco C, Oliva-Pascual-Vaca A, Benítez-Martínez JC, Lluch E, Falla D. Effect of manual therapy techniques on headache disability in patients with tension-type headache. Randomized controlled trial. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2014; Dec;50(6):641-7.
- ⁵² Espí-López GV, Gómez-Conesa A. Efficacy of manual and manipulative therapy in the perception of pain and cervical motion in patients with tension-type headache: a randomized, controlled clinical trial. *J Chiropr Med.* 2014;Mar;13(1):4-13.
- ⁵³ Ghanbari A, Askarzadeh S, Petramfar P, Mohamadi M. Migraine responds better to a combination of medical therapy and trigger point management than routine medical therapy alone. *NeuroRehabilitation.* 2015;37(1):157-163.
- ⁵⁴ Ghanbari A, Rahimjaberi A, Mohamadi M, Abbasi L, Sarvestani FK. The effect of trigger point management by positional release therapy on tension type headache. *NeuroRehabilitation.* 2012;30(4):333-9.
- ⁵⁵ Moraska AF, Stenerson L, Butryn N, Krutsch JP, Schmiede SJ, Mann JD. Myofascial trigger point-focused head and neck massage for recurrent tension-type headache: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Clin J Pain.* 2015;Feb;31(2):159-68.
- ⁵⁶ Nelson CF, Bronfort G, Evans R, Boline P, Goldsmith C, Anderson AV. The efficacy of spinal manipulation, amitriptyline and the combination of both therapies for the prophylaxis of migraine headache. *Journal of Manipulative and Physiological Therapeutics.* 1998;21(8):511-519.
- ⁵⁷ Vernon H, Jansz G, Goldsmith CH, McDermaid C. A randomized, placebo-controlled clinical trial of chiropractic and medical prophylactic treatment of adults with tension-type headache: results from a stopped trial. *Journal of Manipulative and Physiological Therapeutics.* 2009;32(5):344-351.

⁵⁸ Volcy-Gómez M. The impact of migraine and other primary headaches on the health system and in social and economic terms. *Rev Neurol*. 2006;43:228-35.

⁵⁹ Fernandez de Las-Penas C, Alonso-Blanco C, Caudrado ML, Miangolarra JC, Barriga FJ, Pareja JA. Are manual therapies effective in reducing pain from tension-type headache? *Clin J Pain*. 2006;22:278-85.

⁶⁰ Crawford CC, Huynh MT, Kepple A, Jonas WB. Systematic assessment of the quality of research studies of conventional and alternative treatment(s) of primary headache. *Pain Physician*. 2009; 12: 461-70.

⁶¹ Evers S, Afra J, Frese A, Goadsby PJ, Linde M, May A, Sándor PS. EFNS guideline on the drug treatment of migraine--revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*. 2009 Sep;16(9):968-81.

⁶² Fernandez-de-Las-Penas C, Cuadrado ML, Pareja JA. Miofascial trigger points, neck mobility and forward head posture in unilateral migraine. *Cephalalgia*. 2006; 26(9): 1061-70.

⁶³ Bevilaqua-Grossi D, Pegoretti KS, Goncalves MC, Speciali JG, Bordini C, Bigal ME. Cervical mobility in women with migraine. *Headache*. 2009; 49(5): 726-31.

⁶⁴ Kerstin Luedtke, Angie Allers, Laura H Schulte and Arne May. Efficacy of interventions used by physiotherapists for patients with headache and migraine--systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia*. 2016; 36(5): 474-492.

⁶⁵ Bronfort G, Assendelft WJ, Evans R, Haas M, Bouter L. Efficacy of spinal manipulation for chronic headache: a systematic review. *J Manipulative Physiol Ther*. 2001 Sep;24(7):457-66.

⁶⁶ Lozano López C, Mesa Jiménez J, de la Hoz Aizpurúa JL, Pareja Grande J, Fernández de Las Peñas C. Efficacy of manual therapy in the treatment of tension-type headache. A systematic review from 2000-2013. *Neurologia*. 2016 Jul-Aug;31(6):357-69.

⁶⁷Maughan EF and Lewis JS. Outcome measures in chronic low back pain. *Eur Spine J* 2010; 19: 1484–1494.

⁶⁸ Ostelo RW, Deyo RA, Stratford P, et al. Interpreting change scores for pain and functional status in low back pain: Towards international consensus regarding minimal important change. *Spine (Phila Pa 1976)* 2008;33: 90–94.

⁶⁹Ross E. *Pain management- Hot Topics*: Hanley & Belfus, 2004.