



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

Emicrania e disturbi temporo-mandibolari: quali influenze nello sviluppo del dolore oro-facciale?

Revisione sistematica della letteratura.

Candidato:

Meurisse Giacomo, FT

Relatore:

Viceconti Antonello, FT MSc OMT

INDICE

ABSTRACT	i
1. INTRODUZIONE	1
1.1. Background	1
1.1.1. <i>Cefalea</i>	3
1.1.2. <i>Disordini temporo-mandibolari</i>	5
1.1.3. <i>Comorbidita' tra cefalea primaria e TMD</i>	7
1.2. Obiettivi	8
2. MATERIALI E METODI	9
2.1. Criteri di inclusione	9
2.2. Criteri di esclusione	10
2.3. Strategia di ricerca	10
2.4. Raccolta dati e analisi	11
3. RISULTATI	15
3.1. Selezione degli studi	15
3.2. Studi inclusi	16
3.3. Risultati dei singoli studi	17
3.4. Caratteristiche degli studi	18
3.1. Studi esclusi	25
3.1. Rischio di bias	26
4. DISCUSSIONE	28
4.1. Risultati della revisione	28
4.1.1. <i>Confronto degli studi selezionati</i>	28
4.1.2. <i>Sintesi dei risultati</i>	29
4.2. Interazione tra TMD e cefalea	31
4.2.1. <i>Comorbidità</i>	31
4.2.2. <i>Meccanismi del dolore oro-facciale</i>	32
4.3. Limiti	36
5. CONCLUSIONI	38
6. PUNTI CHIAVE	39
7. BIBLIOGRAFIA	40
8. APPENDICE	53

ABSTRACT

Background

I disordini temporo-mandibolari (temporo mandibular disorder - TMD) sono la principale causa di dolore oro-facciale di origine non dentale. Gli individui che soffrono di TMD sembrerebbero riferire episodi di cefalea più frequenti rispetto ai soggetti asintomatici. Allo stesso modo i pazienti con diagnosi di emicrania lamentano spesso sintomi temporo-mandibolari. I criteri diagnostici dell'emicrania e dei TMDs sono rappresentati rispettivamente dal sistema ICHD 3-beta (proposto dall'International Headache Society – IHS) e dai DC/TMD (proposto dal International RDC/TMD Consortium Network e Orofacial Pain Special Interest Group). I meccanismi che stanno alla base della comorbidità di questi due disturbi non sono del tutto chiari: il possibile legame tra queste condizioni cliniche sembrerebbe risiedere nel nucleo caudato trigeminale la cui attivazione causerebbe l'insorgenza dell'emicrania o un aumento della sensibilità dell'ATM e dei muscoli della masticazione. Questi fenomeni sembrano particolarmente evidenti nei pazienti che soffrono di dolore cronico, a causa del meccanismo della sensibilizzazione centrale.

Obiettivi

Gli scopi di questa revisione della letteratura sono a) indagare quali sono ad oggi le evidenze che giustificano i meccanismi di interazione tra i TMDs e l'emicrania; b) verificare la qualità metodologica degli studi di prevalenza che indagano la compresenza di questi due disturbi in quanto comorbidità; c) confrontare e riassumere i dati di prevalenza che emergono da questi studi.

Materiali e metodi

E' stata condotta una revisione della letteratura sulle banche dati biomediche Medline e Cochrane Library. Oggetto della ricerca sono stati gli studi primari (prospettivi, di coorte e retrospettivi) in cui erano disponibili i dati di prevalenza di soggetti con diagnosi di emicrania senza aura che presentavano anche TMD. Di ogni studio che rispettasse i criteri di inclusione è stata condotta una sintesi qualitativa dei dati di prevalenza riportati e un'analisi qualitativa metodologica attraverso l'utilizzo di due critical appraisal tools (Prevalence Critical Appraisal Tool e Newcastle-Ottawa Scale)

Key word

Migraine without aura, temporomandibular disorders (TMDs), myofascial pain syndrome, comorbidity.

Risultati

La presenza di emicrania è associata alla presenza e ad un aumento di intensità dei TMDs. I pazienti con emicrania che presentano comorbidità evidenziano meccanismi di sensibilizzazione centrale e periferica, il che può spiegare la presenza dei TMDs. La presenza di TMD è associata all'attivazione del sistema trigeminale e può essere correlata alla diffusione di dolore e all'insorgenza di emicrania.

1. INTRODUZIONE

1.1. Background

Il dolore orofacciale si riferisce al dolore associato ai tessuti molli e duri della testa, del viso e del collo. L'origine del dolore orofacciale può comprendere il cavo orale, i vasi, le ghiandole, i muscoli, le ossa, i seni e le strutture articolari. Queste strutture della testa e del collo, insieme al loro sistema di innervazione, rappresentano la vasta gamma di possibilità diagnostiche nei pazienti che riportano dolore orofacciale¹.

Il dolore orofacciale è un'esperienza comune nella popolazione e ha profondi effetti socio-economici e sulla qualità di vita².

Recenti prove scientifiche forniscono nuove conoscenze riguardo le cause e la fisiopatologia del dolore orofacciale, compresi disturbi temporomandibolari, nevralgie craniche, dolori riferibili al sistema visivo, cefalea e dolori dentali^{3,4}.

Un approccio basato su evidenza scientifica nella gestione del dolore orofacciale è imperativo per l'operatore sanitario che si occupa di queste problematiche¹.

I disordini temporo-mandibolari (temporo mandibular disorders - TMDs) sono la principale causa di dolore oro-facciale di origine non dentale. Il termine TMD comprende diversi disturbi del sistema masticatorio, in cui il sintomo più comune è rappresentato da dolore di tipo miofasciale, localizzato nei muscoli della masticazione, o di tipo articolare, localizzato nell'area pre-auricolare^{2,5}.

Il dolore miofasciale viene definito come un disturbo muscolare caratterizzato dalla presenza di trigger point, i quali sono punti iper-sensibili all'interno di una banda tesa nel muscolo scheletrico e che, durante la palpazione, evocano dolore locale o riferito^{6,7,8}. Il dolore miofasciale si verifica probabilmente secondariamente a fenomeni centrali, tra cui la convergenza e l'attivazione di neuroni adiacenti di secondo ordine, che spiegherebbero l'espansione del campo ricettivo, la riduzione della soglia del dolore e l'allodinia associata ai trigger point³.

Altri segni e sintomi comuni nei pazienti affetti da TMD includono limitazioni della funzione masticatoria, deviazioni della mandibola e rumori articolari

durante l'apertura / chiusura della bocca in prossimità dell'articolazione temporo-mandibolare (ATM)^{9,10}.

Tra i vari sintomi riferiti dai soggetti affetti da TMD vengono riportati spesso anche la cefalea e il dolore facciale¹¹. Gli individui che soffrono di TMD riferiscono infatti episodi di cefalea più frequenti rispetto ai soggetti asintomatici^{12,13}. Allo stesso modo i pazienti con diagnosi di cefalea tensiva ed emicrania riferiscono spesso sintomi temporo-mandibolari¹².

La cefalea è il disturbo neurologico più diffuso e rappresenta un importante problema di salute in tutto il mondo^{14,15}. L'emicrania è una forma di cefalea primaria e viene definita come un mal di testa ricorrente caratterizzato da attacchi che sono solitamente unilaterali, pulsanti, e hanno intensità moderata o grave¹⁶.

Diversi studi clinici ed epidemiologici dimostrano un'associazione tra la cefalea primaria e i TMDs, indicando che le persone con emicrania e quelle con TMDs di origine miofasciale hanno un numero di sintomi e segni in comune^{17,18,12}.

La sovrapposizione di queste due condizioni cliniche potrebbe essere spiegata attraverso i concetti di sensibilizzazione periferica e centrale e i meccanismi di condivisione degli stessi network neurofisiologici che riguardano la conduzione degli stimoli nocicettivi e la percezione del dolore oro-facciale e della cefalea primaria^{10,4}.

L'articolazione temporo-mandibolare (ATM) e i muscoli della masticazione ricevono entrambi l'innervazione sensoriale dal nervo trigemino, il quale è responsabile anche della conduzione dell'input nocicettivo dai vasi sanguigni cranici che sono a loro volta coinvolti nella patogenesi dell'emicrania¹⁹.

Le informazioni nocicettive associate all'emicrania e ai sintomi dei TMDs convergono verso il nucleo caudale del trigemino e da qui le vie sensitive che conducono lo stimolo doloroso di questi due disturbi condividono lo stesso circuito neuronale coinvolto nella modulazione del dolore^{3,20}.

1.1.1. Cefalea

Epidemiologia

La cefalea è uno dei disturbi più comuni riscontrati nella popolazione generale¹¹.

Viene definita come un dolore che si presenta al di sopra della linea orbito meatale, mentre il dolore oro facciale è compreso al di sotto della linea orbito meatale, sopra il collo e anteriormente ai padiglioni auricolari¹⁶.

La cefalea può essere il sintomo principale di una grande varietà di patologie (cefalee secondarie), oppure può non essere riconducibile ad alcuna causa organica riconoscibile (cefalee primarie)¹⁶.

Nella *Tabella 1* illustrata in *Appendice* vengono riportate le cefalee secondo la classificazione dell'International Headache Society (IHS)¹⁶.

Nel Global Burden of Disease Survey 2010 la cefalea è stata classificata come il terzo disturbo più diffuso e la settima causa specifica di disabilità in tutto il mondo²¹. Tra le cefalee primarie, l'emicrania è la forma più studiata e descritta in letteratura²².

L'emicrania è un disturbo neurologico parossistico caratterizzato da attacchi di cefalea variabilmente associati a disturbi autonomici²³.

Gli attacchi di emicrania possono verificarsi in qualsiasi momento: di solito si presentano con insorgenza graduale, e hanno durata da 1 a 3 giorni. Sono caratterizzati da un dolore unilaterale, pulsante, da moderato a grave, di solito associata a nausea, vomito, fotofobia, fonofobia e alla presenza o meno di aura⁵. L'emicrania è distinta in due sottotipi maggiori: emicrania senza aura, sindrome clinica caratterizzata da cefalea con aspetti peculiari e sintomi associati, ed emicrania con aura, caratterizzata da sintomi neurologici focali che generalmente precedono, ma talora accompagnano la fase algica.

In passato all'emicrania veniva attribuita una patogenesi puramente vascolare, mentre negli ultimi decenni crescente attenzione è stata conferita a fenomeni di "sensibilizzazione" dei terminali nervosi perivascolari e alla possibilità che l'attacco emicranico origini nel sistema nervoso centrale. In questi anni sono stati identificati sia i circuiti del dolore emicranico che alcuni dei meccanismi neurotrasmettitoriali coinvolti²⁴.

Impatto Economico

L'emicrania rappresenta una condizione diffusa e invalidante che nei paesi occidentali colpisce il 10-15% degli adulti^{25,22} di cui il 18% sono donne e il 6% sono uomini. Il suo esordio è entro i primi tre decenni di vita²³.

Gli studi epidemiologici hanno documentato l'alta prevalenza di questo disturbo e i forti impatti socio-economici e personali¹⁵.

Criteri Diagnostici

L' International Headache Society (IHS) ha sviluppato nel 1988 un sistema di classificazione delle cefalee denominato ICHD-I²⁴ (International Classification of Headache Disorder), che è stato aggiornato nel 2004 (ICHD-II²⁶) e nel 2013 (ICHD-III beta¹⁶). Questo sistema contiene sia la classificazione sia i criteri diagnostici per le cefalee ed è ampiamente accettato come standard per la classificazione di questo disturbo.

Secondo la definizione dell' ICHD-III beta l' emicrania senza aura è una sindrome clinica caratterizzata da cefalea con caratteristiche specifiche e sintomi associati.

L'emicrania senza aura viene descritta come un disturbo cefalalgico ricorrente con attacchi della durata di 4-72 ore. Gli attacchi sono tipicamente caratterizzati da dolore pulsante a localizzazione unilaterale, di intensità media o forte, peggiorato da attività fisica di routine e associato a nausea e/o fotofobia e fonofobia. I criteri diagnostici dell'emicrania senza aura sono illustrati nella *Tabella 2 in Appendice*.

Nella classificazione dell'ICHD-III beta è riportata anche la cefalea attribuita a disturbi dell'articolazione temporo-mandibolare (11.7 secondo classificazione IHS). I criteri diagnostici per questo disturbo sono illustrati nella *Tabella 3 in Appendice*.

Fattori Prognostici

Tra i fattori di rischio per lo sviluppo dell'emicrania sono stati identificati la predisposizione genetica, l'obesità, l'abuso di farmaci, l'uso eccessivo di caffeina, la presenza di numerosi eventi stressanti nella vita quotidiana, la

depressione, l'ipotiroidismo, i disturbi del sonno e le mestruazioni (nelle donne)^{27,28,29}.

Circa il 3% dei soggetti affetti da emicrania vanno in contro ad una "cronicizzazione" della cefalea ovvero ad una progressione dall'emicrania episodica (<15 giorni di cefalea al mese) all'emicrania cronica (> 15 giorni di emicrania al mese)³⁰.

Rispetto ai soggetti non affetti da cefalea, gli individui con emicrania sono a maggior rischio di sviluppo di comorbidità¹⁴: in generale, i disturbi della cefalea, e in particolare l'emicrania, sono stati legati a vari disordini tra cui fibromialgia, dolori al rachide cervicale o lombare, dolori muscolari³¹, ansia e depressione³¹.

Il rischio di comorbidità risulta maggiore per coloro che hanno un'emicrania cronica rispetto a quelli con emicrania episodica^{31,32}.

1.1.2. Disordini temporo-mandibolari

Epidemiologia

I disordini temporomandibolari (temporo mandibular disorders - TMD) sono definiti come un insieme di sintomi e segni che interessano i muscoli masticatori, le articolazioni temporo-mandibolari (ATM) o entrambi³³.

Oltre al dolore riferito dal soggetto, possono presentarsi manifestazioni cliniche quali dolore alla palpazione articolare e/o muscolare, dolore associato alla funzione mandibolare, suoni articolari come clic o crepitii e limitazioni o deviazioni durante l'apertura mandibolare^{34,35}.

Impatto economico

Studi epidemiologici basati sulla popolazione hanno riportato una prevalenza di TMD dal 8% al 15% tra le donne e dal 3% al 10% tra gli uomini, indicando che i TMDs sono le principali cause di dolore non dentale nella regione oro-facciale³⁴. I TMDs sono generalmente riconosciuti come condizioni multifattoriali in cui gli aspetti psicosociali e neurobiologici rappresentano entrambi importanti co-fattori eziologici³⁶.

Criteri diagnostici

I criteri di ricerca diagnostici per i disturbi temporo-mandibolari (diagnostic criteria - DC/TMD³³) sono ad oggi il protocollo diagnostico più impiegato per la definizione dei TMDs. Questo strumento diagnostico, pubblicato per la prima volta nel 1992 (RDC/TMD³⁷) e aggiornato alla sua ultima versione nel 2014 (DC/TMD³³), si basa sul modello bio-psico-sociale del dolore: include una valutazione fisica, una valutazione psico-sociale e una valutazione della disabilità legata al dolore.

Studi epidemiologici hanno dimostrato che la maggior parte dei pazienti con diagnosi di TMD presentano dolore di tipo miofasciale (gruppo 1 secondo i criteri DC/TMD)³³.

Il dolore miofasciale è definito come un disturbo muscolare cronico, caratterizzata dalla presenza di punti muscolo scheletrici iper-irritabili e da dolore, locale o riferito, che può essere esacerbato dalla palpazione.⁵

Secondo i criteri DC/TMD il dolore miofasciale rappresenta una forma di mialgia e viene descritto come un dolore di origine muscolare influenzato dal movimento della mandibola, da una funzione o da un parafunzione. I criteri diagnostici per i TMDs di origine miofasciale³³ sono riportati nella *Tabella 4* in *Appendice..*

Il sistema DC/TMD descrive anche forma di cefalea secondaria ai TMDs, identificandola come una cefalea riferita nella zona delle tempie attribuibile ai dolori dovuti a TMD di origine mialgica³³.

I criteri diagnostici per questo disturbo sono riportati nella *Tabella 5* in *Appendice.*

Fattori prognostici

L'eziologia dei TMDs non è ancora stata del tutto compresa. Alcuni fattori coinvolti nella genesi di questi disturbi sembrano essere un'iperfunzione muscolare o una parafunzione, le lesioni traumatiche, le influenze ormonali e le modifiche articolari all'interno dell'articolazione. Vari ricercatori hanno trovato correlazioni tra occlusione e i sintomi dell'ATM^{35,38,39}.

1.1.3. Comorbidita' tra cefalea primaria e TMD

Infatti pur avendo meccanismi causali vari, l'emicrania è un sintomo che sembrerebbe essere presente nei pazienti con TMDs. Viceversa gli individui con cefalea primaria possono riportare sintomi temporo-mandibolari più severi e frequenti rispetto ai soggetti senza cefalea⁴⁰.

Ci sono vari meccanismi con cui si è pensato che i TMDs possano influenzare la cefalea e viceversa: un corpo crescente di letteratura suggerisce che il legame tra queste condizioni di dolore potrebbe essere, in parte, una manifestazione di una sindrome di sensibilizzazione centrale^{41,42}.

L'articolazione temporo-mandibolare e i muscoli della masticazione ricevono entrambi l'innervazione sensoriale del trigemino, che è anche responsabile della trasmissione dell'input nocicettivo dei vasi sanguigni cranici che sono coinvolti nella patogenesi dell'emicrania⁴.

La presenza di sintomi dovuti ai TMDs determina l'attivazione del nucleo caudato trigeminale che sembra causare una reazione eccitatoria per l'insorgenza dell'emicrania^{43,4}.

Viceversa l'emicrania può portare all'attivazione del sistema trigeminale causando allodinia cutanea e quindi aumento della sensibilità dell'ATM e dei muscoli della masticazione⁴⁴.

Maggiore è l'intensità e la frequenza dell'emicrania, più marcati sono i sintomi dei TMDs: studi preliminari dimostrano che quando i due disturbi coesistono, il trattamento simultaneo di entrambi migliora i risultati terapeutici³³.

Uno studio recente ha rilevato che quasi due terzi di tutti i pazienti con emicrania cronica avevano anche TMD, suggerendo una vera e propria comorbidità tra questi due disturbi⁴⁵.

L'associazione tra i TMDs e le varie forme di cefalea è più alta nei casi di emicrania cronica rispetto ai casi di emicrania episodica e cefalea di tipo tensivo⁴⁶.

Inoltre i TMDs possono essere un fattore di rischio per una maggior frequenza di emicrania⁴⁷.

Gli studi epidemiologici pubblicati che indagano la comorbidità dell'emicrania e dei TMDs sono per lo più studi cross-sectional basati su indagini che verificano

la presenza di questi disturbi attraverso la somministrazione di questionari e interviste validati nella popolazione aperta^{17,12,45,47,48,49,50} oppure verificando, attraverso i protocolli diagnostici, la presenza di questi disturbi nei pazienti che si rivolgono ai centri di cura delle cefalee^{18,11,51,19,52} o ai centri di cura del dolore orofacciale^{40,41,44,13}.

Inoltre i TMDs possono essere un fattore di rischio per una maggior frequenza di emicrania⁵³⁻⁵⁵.

1.2. Obiettivi

La misurazione accurata della prevalenza di una malattia tra la popolazione, sia a livello locale, nazionale o globale, è di fondamentale importanza per i governi, i politici, gli operatori sanitari e la popolazione generale al fine di sviluppare e migliorare i servizi sanitari. Una corretta informazione in materia di prevalenza e incidenza di una malattia possono aiutare nella gestione e pianificazione dei servizi sanitari (garantendo sufficienti risorse), a stabilire le priorità per quanto riguarda le iniziative di salute pubblica e a valutare i cambiamenti e le tendenze delle malattie nel corso del tempo⁵⁶.

Nonostante in letteratura siano presenti numerosi studi di prevalenza che indagano la compresenza dell'emicrania e dei TMDs ad oggi non è disponibile una revisione che consideri la qualità metodologica di questi studi e che fornisca una recensione dei risultati ottenuti.

Inoltre i meccanismi che correlano questi due disturbi devono ancora essere completamente chiariti.

Gli obiettivi di questa revisione della letteratura sono:

- indagare quali sono ad oggi le evidenze che giustificano i meccanismi di interazione tra i TMDs di origine miofasciale e l'emicrania;
- verificare la qualità metodologica degli studi di prevalenza che indagano la presenza di questi due disturbi in quanto comorbidità, attraverso un'analisi delle caratteristiche degli studi di progettazione;
- confrontare e riassumere i dati di prevalenza che emergono da questi studi.

2. MATERIALI E METODI

2.1. Criteri di inclusione

Tipologia di Studi

Sono stati selezionati gli studi osservazionali (prospettici, retrospettivi e trasversali) in cui erano disponibili i dati di prevalenza di soggetti con diagnosi di emicrania senza aura che presentavano anche TMD.

Gli studi dovevano esaminare la compresenza dei due disturbi come comorbidità rispetto alla popolazione generale e alla presentazione di un singolo disturbo.

Sono stati inoltre considerati gli studi sperimentali (RCT) che consideravano la storia naturale dell'emicrania e dei TMDs.

Non sono stati fissati limiti temporali relativi all'anno di pubblicazione dello studio o relativi alla qualità metodologica degli studi.

Tipologia dei partecipanti

Sono stati inclusi in revisione studi che riguardavano pazienti con diagnosi di emicrania senza aura che presentano anche una diagnosi di TMD e viceversa.

I criteri diagnostici per definire la diagnosi di emicrania senza aura sono in accordo con le classificazioni ICHD versioni II²⁶ e III-beta¹⁶.

I criteri diagnostici per definire la diagnosi di TMD sono in accordo con la classificazione DC/TMD³³ o RDC/TMD³⁷.

Tipologia di outcome

Gli outcome che sono stati analizzati rispetto agli studi selezionati sono l'incidenza e la prevalenza.

La prevalenza misura la proporzione della presenza della malattia (in questo caso la comorbidità di emicrania e TMDs) nella popolazione di studio, in un dato momento (espressa come percentuale).

Conoscere la prevalenza di una malattia consente di comprendere il suo impatto sulla salute pubblica, di pianificare le risorse in base alla sua prevalenza attesa e programmarle in base alla sua variazione temporale.

L'incidenza esprime la frequenza dei nuovi casi di malattia osservati in un certo periodo nella popolazione di studio (espressa in variazione percentuale).

Lo scopo del calcolo dell'incidenza è quello di stimare la probabilità di una persona di ammalarsi della malattia in oggetto di esame.

L'incidenza in rapporto al concetto di comorbidità può essere intesa, come nel caso di questa revisione, come la frequenza di una diagnosi di un disturbo in una determinata popolazione che soffre di una patologia: per esempio diagnosi di TMDs in una popolazione di emicranici oppure, inversamente, diagnosi di emicrania in una popolazione affetta da TMDs.

2.2. Criteri di esclusione

Tipologia di Studi

Sono stati esclusi articoli che non fossero studi osservazionali o RCT e studi scritti in una lingua diversa dall'inglese o dall'italiano.

Tipologia dei partecipanti

Sono stati esclusi soggetti con età inferiore ai 18 anni. Sono stati inoltre esclusi partecipanti che non erano stati valutati secondo i criteri diagnostici ICHD e DC/TMD.

Esposizione

Sono stati esclusi gli studi che analizzavano la presenza di un solo disturbo e non la compresenza di emicrania e TMD.

Tipologia di outcome

Sono stati esclusi gli studi che non analizzavano dati di prevalenza o di incidenza.

2.3. Strategia di ricerca

Ricerca attraverso database elettronici

Per la ricerca degli articoli sono stati utilizzati i database elettronici Medline (via PubMed) e Cochrane Database of Systematic Reviews.

La stringa di ricerca combina i termini relativi all'emicrania senza aura con i termini relativi ai TMDs. Questa combinazione è stata a sua volta associata ad altri termini utili ad individuare una sovrapposizione delle due condizioni, come “comorbidità”, “interazione” o “coesistenza” ad esempio.

Le strategie di ricerca utilizzate nei database elettronici sono riportate nelle *Tabelle 6 e 7* illustrate in *Appendice*.

L'ultima ricerca è stata effettuata il giorno 30 aprile 2017.

Ricerca su altre fonti

Sono stati ricercati manualmente eventuali studi rilevanti nelle bibliografie degli articoli raccolti e nelle revisioni che trattavano l'argomento^{46,57,54}.

2.4. Raccolta dati e analisi

Selezione degli studi

La selezione degli studi è stata effettuata da un unico revisore (MG).

Per identificare gli articoli potenzialmente eleggibili, in una prima fase sono stati selezionati gli articoli in base ai criteri di inclusione ed esclusione leggendo i titoli e gli abstract degli articoli che sono stati trovati attraverso le strategie di ricerca.

In una seconda fase sono stati recuperati i full text degli articoli selezionati nella prima fase attraverso il sistema bibliotecario dell' Ateneo dell'Università degli Studi di Genova⁵⁸.

Sono stati quindi eliminati i dopponi che risultavano dalle ricerche sui diversi database elettronici.

Attraverso la lettura del full text sono stati selezionati tutti gli studi in base ai criteri di inclusione ed esclusione.

I dati sono stati estratti da un unico revisore (MG). Non sono stati contattati gli autori per ottenere informazioni rispetto ai dati mancanti.

I passaggi della selezione sono riportati in un diagramma di flusso⁵⁹ nella sezione *Risultati*.

Analisi dei dati

Da ogni studio incluso sono state estratte le seguenti informazioni:

- dimensione del campione
- caratteristiche demografiche: età e sesso
- disegno dello studio
- quesito dello studio
- definizione delle strategie diagnostiche
- qualità metodologica dello studio
- risultati: prevalenza dei TMDs di origine miofasciale nei soggetti affetti da emicrania senza aura

Valutazione della qualità metodologica

Per valutare la qualità metodologica degli studi osservazionali inclusi sono stati utilizzate due scale di valutazione: una per gli studi cross-sectional (trasversali) e una per gli studi caso-controllo e di coorte.

Non necessario riportarlo

Per valutare i dati degli studi osservazionali di tipo cross-sectional è stata utilizzata la scala Prevalence Critical Appraisal Tool⁵⁶, incorporata nelle linee guida per le revisioni sistematiche dell'istituto Joanna Briggs.

Questo strumento è stato sviluppato per valutare la validità e la qualità specifiche degli studi di prevalenza. Il Prevalence Critical Appraisal Tool⁶⁰ affronta gli aspetti di validità interna ed esterna che devono essere considerati nel valutare la qualità dei dati di prevalenza che possono essere utilizzati in diversi disegni di studio (non solo studi trasversali, ma tutti gli studi che potrebbero riportare i dati di prevalenza).

I criteri utilizzati riguardano i seguenti aspetti:

- Garantire un campione rappresentativo.
- Garantire il reclutamento adeguato.
- Garantire un campione di dimensioni adeguate.
- Garantire descrizione appropriata e la segnalazione dei soggetti di studio e impostazione.

- Garantire la copertura dei dati del campione individuato è adeguato.
- Garantire la condizione è stata misurata in modo affidabile e oggettivo.
- Garantire analisi statistica appropriata.
- Garantire confondenti fattori / sottogruppi / differenze sono identificati e contabilizzati.

Un test pilota riguardante l'applicabilità di questo strumento condotto tra un gruppo di operatori sanitari esperti e ricercatori ha evidenziato una buona validità e alti livelli di accettabilità e facilità d'uso⁵⁶.

Per valutare i dati degli studi osservazionali di tipo caso-controllo e di coorte sono stati utilizzati i principi delineati nella scala di Newcastle-Ottawa Scale (NOS)⁶¹. La scala è stata testata attraverso revisioni sistematiche e la sua valutazione è attualmente in corso⁶².

La NOS ha due versioni; una è applicabile agli studi caso-controllo e una è pertinente agli studi di coorte⁶³, anche se i criteri sono simili per diversi elementi. Ogni versione ha otto elementi all'interno di tre domini:

- selezione (rappresentatività),
- comparabilità (progettazione/analisi),
- esposizione o outcome (valutazione e follow-up).

Ogni studio può ricevere una stella (★) per soddisfare ogni criterio. L'eccezione è la comparabilità (progettazione o di analisi), per la quale ogni studio può ricevere un massimo di due stelle.

Non essendoci ad oggi una versione italiana è stata fatta una traduzione di entrambe le scale al fine di estrarre i criteri qualitativi e applicarli ai singoli studi selezionati.

Le traduzioni di entrambe le scale sono state fatte da un unico revisore (MG) e sono illustrate nelle *Tabelle 8 e 9 in Appendice*.

Interpretazione dei dati

Per analizzare e confrontare i dati di prevalenza che emergono dagli studi riguardo la comorbidità dell'emicrania senz'aura e dei TMDs di origine miofasciale sono state utilizzate le stime di misurazione riportate dagli autori

degli articoli selezionati. Le misure dell'effetto considerate sono state le percentuali di prevalenza significative, l'odds ratio (OR) e il rischio relativo (RR).

Per valutare la qualità degli studi selezionati sono stati estrapolati i risultati attraverso gli strumenti Prevalence Critical Appraisal Tool⁶⁰ e il Newcastle-Ottawa Scale (NOS)⁶¹.

3. RISULTATI

3.1. Selezione degli studi

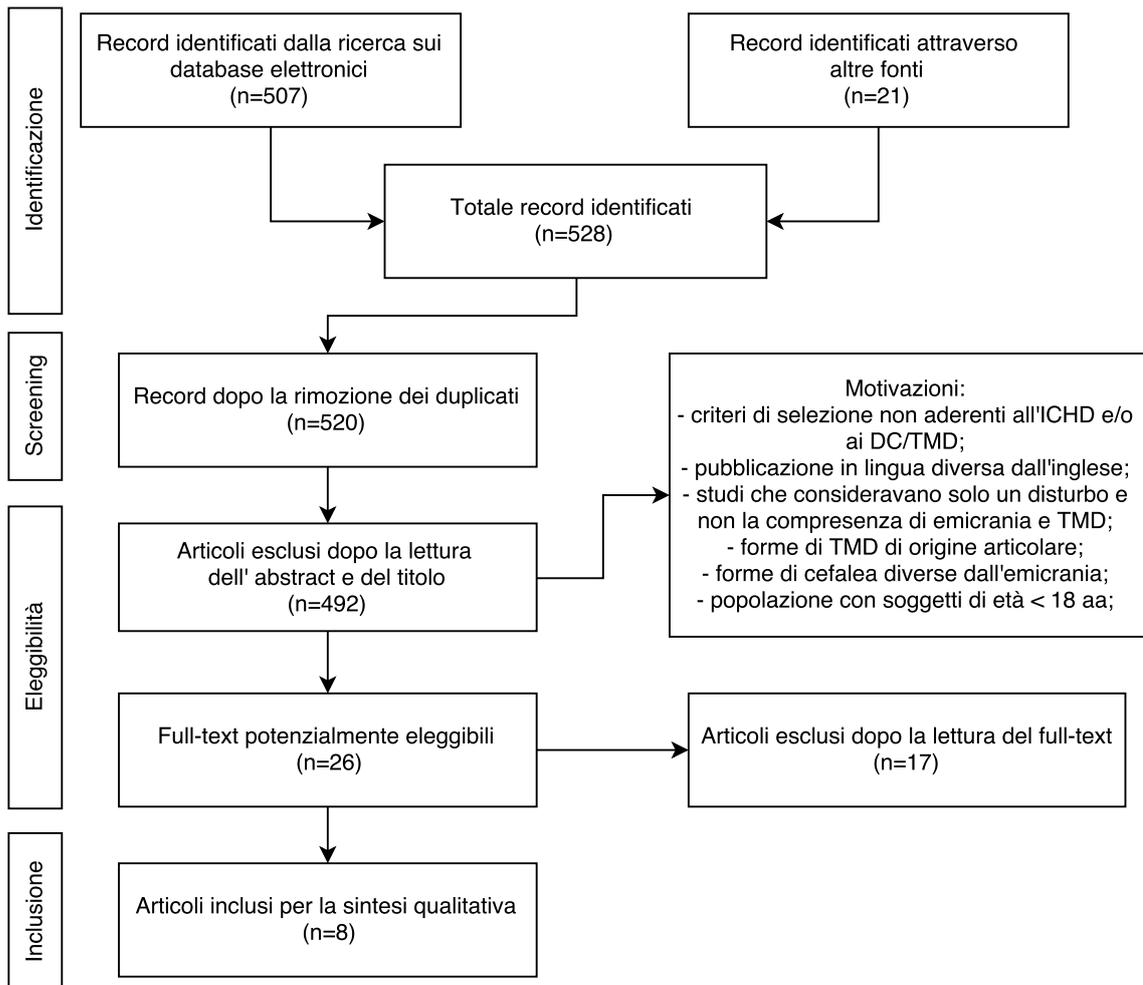
La ricerca su banche dati informatizzate e sulla bibliografia delle precedenti revisioni ha identificato 528 studi.

Sulla base della lettura di titolo ed abstract sono stati esclusi 492 articoli che non rispettavano i criteri d'inclusione o erano duplicati.

In seguito all'analisi del testo completo dei 26 articoli rimanenti, sono stati esclusi ulteriori 17 articoli non rispettanti i criteri di inclusione.

Il diagramma di flusso illustra l'intero processo di selezione degli studi.

Al termine della ricerca sono stati evidenziati 8 articoli rilevanti al fine della revisione, in quanto soddisfacenti i criteri d'inclusione.



3.2. Studi inclusi

La popolazione totale degli studi inclusi comprende 1512 pazienti con età compresa tra 18 e 88 anni e una media di 38,3 anni.

La popolazione di tutti gli studi è maggiormente di sesso femminile con una media di rapporto F:M=5,7.

Degli 8 studi inclusi uno è di tipo caso-controllo⁶⁴, i restanti 7 sono studi trasversali^{65,66,67,68,69,70,71}.

In 3 studi i soggetti sono stati selezionati presso una clinica dentale che si occupava di dolore orofacciale^{66,64,67}, in 4 studi la selezione è stata fatta presso un centro cefalee^{65,68,70,71} e in uno sia presso una clinica dentale sia presso un centro cefalee⁶⁹.

Outcome

Gli studi selezionati hanno preso in considerazione principalmente due quadri diagnostici: in alcuni veniva studiata la presenza di TMD in soggetti con diagnosi di cefalea^{65,68,70,71}, mentre in altri veniva studiata la presenza di cefalea in soggetti con diagnosi di TMD^{64,66,67}. In uno studio sono stati analizzati entrambi i quadri diagnostici⁶⁹.

In tutti gli studi è stata indagata la presenza di emicrania tra i soggetti con cefalea e la presenza di TMD di origine miofasciale tra i soggetti con TMD.

Per l'indagine della cefalea sono stati utilizzati questionario e intervista secondo i criteri dell' ICHD-II^{65,64,66,67,68,70,69} o dell' ICHD-III⁷¹ e il diario delle cefalee^{65,66,71}. L'indagine delle caratteristiche della cefalea è stata svolta da un medico neurologo^{65,64,67,68,70,71,69} o da un fisioterapista⁶⁸. In due studi non viene specificato che ha eseguito l'indagine^{66,70}.

Per l'indagine dei TMDs sono stati utilizzati un questionario ed esame clinico secondo i parametri RDC/TMD^{65,64,66,67,68,69} o DC/TMD⁷⁰ e il questionario Fonseca Anamnestic Index^{70,71}. L'indagine delle caratteristiche dei TMDs è stata svolta da un dentista^{64,69} o un esaminatore addestrato^{65,67} o un fisioterapista^{68,69}.

Oltre ai dati di prevalenza di sovrapposizione dei due disturbi gli altri elementi analizzati sono stati la tipologia dei TMDs^{65,64,66,67,68,70,71}, la tipologia della cefalea^{65,64,66,67,68,70,71}, la frequenza degli episodi di TMD⁷¹, l'intensità dei sintomi di TMD^{70,71}, la presenza di parafunzioni orali⁶⁷ e la frequenza degli episodi di cefalea^{65,66,71}.

3.3. Risultati dei singoli studi

Prevalenza dei TMDs (sia articolari sia muscolari) tra i soggetti con cefalea.

Lo studio di Tomaz-Morais et al.⁷⁰ riporta che tra i soggetti con emicrania il 71,4% (77% con aura e 33% senza) presenta TMD e un'indagine indica un OR = 4,1 per lo sviluppo di TMD tra i soggetti con emicrania rispetto a i soggetti con cefalea tensiva.

Le percentuali di soggetti che presentano TMD tra coloro che hanno diagnosi di emicrania cronica ed episodica sono rispettivamente il 98,6% e il 83,6% nello studio di Fernandes et al.⁶⁷ e il 100% e il 78% nello studio di Florencio et al.⁷¹.

Rispetto ai soggetti senza cefalea primaria lo studio di Fernandes et al.⁶⁷ riporta un OR = 95.9 (95% CI= 12.51– 734.64) per lo sviluppo di TMD tra i soggetti con emicrania cronica e un OR = 7.0 (95% CI=3.45–14.22) tra i soggetti con emicrania episodica.

Prevalenza di TMD di tipo miofasciale

Due studi sono andati ad analizzare la prevalenza di TMD di tipo miofasciale tra i soggetti con diagnosi di cefalea primaria: lo studio di Bellagrad et al.⁶⁵ riporta il 46,9% mentre da Silva et al.⁶⁹ il 48,1% (95% CI=42,3; 53,89).

Lo studio di da Silva et al.⁶⁹ riporta inoltre che, tra i soggetti con diagnosi di TMD, quelli con disturbi di tipo miofasciale rappresentano il 70,51% (95% CI=60,17; 80,86).

Bellagrad et al.⁶⁵ riporta una percentuale del 33,3% di soggetti con TMD miofasciale tra i soggetti con emicrania. Questa percentuale sale al 55% se si analizzano i soggetti con diagnosi di emicrania associata a cefalea tensiva.

Gonçalves M. et al.⁶⁸ riporta una prevalenza del 55,3% e del 52,2% di soggetti con TMD miofasciale tra i soggetti con diagnosi di emicrania rispettivamente episodica e cronica.

Prevalenza dell'emicrania tra soggetti con TMD

Lo studio di Franco et al.⁶⁴ riporta una percentuale del 51,7% dei soggetti con diagnosi di emicrania tra coloro che presentano TMD di tipo miofasciale. Questa percentuale sale al 56,4% se si analizzano coloro che riportano TMD sia miofasciale che articolare. Lo stesso studio riporta un OR = 2,76 (95% CI=1.50-5.06) per lo sviluppo di emicrania tra coloro che presentano TMD (muscolare e/o articolare) rispetto ai soggetti senza TMD.

Gonçalves D. et al.⁶⁶ riporta infine un RR = 4,4 (95% CI=1,7-11,7) per lo sviluppo di emicrania tra i soggetti con TMD miofasciale rispetto a coloro che non presentano TMD.

3.4. Caratteristiche degli studi

Nelle *Table 10* e *11* delle pagine seguenti vengono riportate le caratteristiche degli studi selezionati:

- studio, anno, autore;
- partecipanti;
- campione selezionato
- età media del campione;
- sesso dei partecipanti;
- quesito dello studio;
- criteri diagnostici utilizzati;
- valutazione qualità metodologica in base alla scala utilizzata (Newcastle-Ottawa Scale – NOS per gli studi caso-controllo e Prevalence Critical Appraisal Tool per gli studi trasversali);
- risultati sintetici.

Tabella 10								
Caratteristiche studi caso-controllo selezionati								
Studio: autore, anno	Partecipanti (casi:controllo)	Campione	Età media (range)	Sesso (F:M)	Quesito	Criteri diagnostici	Qualità metodo logica*	Risultati
Franco et al, 2010 ⁶⁴	N=226, casi (TDM)=158; TMD miofasciale=19%; TMD articolare=4%; TMD misto=77% controlli (non-TDM)=63 casi:controllo= 2,5:1	Pazienti selezionati presso la clinica dentale dell'Universit à Paulista (Araraquara, Brasile)	39,6 (18-76)	F=185 M= 41 (5:1)	Valutare la prevalenza di cefalee primarie in adulti con TMD (caso) rispetto ad adulti senza TMD (controllo).	Casi: pz che si rivolgono presso una clinica dentale per il trattamento del dolore facciale. Controllo: individui senza TMD selezionati tra i pazienti che si rivolgono presso la stessa clinica per cure odontoiatriche di routine TMD: questionario adattato in Portoghese ⁷² ed esame clinico secondo RDC/TMD ³⁷ , somministrato da un dentista specializzato in diagnosi di TMD Cefalea: questionario basato su ICHD- II ²⁶ , somministrato da un neurologo specializzato nel trattamento delle cefalee primarie	6 ★ /9	Tra i pazienti con TMD il 19,1% presentava dolore miofasciale, il 3,9% artralgia e il restante 77% una combinazione di dolore miofasciale e artralgia. Tra i pazienti con TMD (miofasciale, artralgia o una combinazione dei due disturbi) l' 85,5% presentava cefalea (p<0.001) e di questi il 55,3% presentava emicrania (p=0.001). Tra i pazienti senza TMD il 45,6% presenta cefalea e di questi il 30,9% presentano emicrania. Tra i pz con TMD di tipo miofasciale il 51,7% presentava emicrania e il 34,% cefalea tensiva. Tra i pz con una combinazione di dolore miofasciale e artralgia il 56,4% presentava emicrania e il 29,1% cefalea tensiva. Rispetto al gruppo di controllo, i pz con TMD presentano un OR=7.05 (95% CI=3.65–13.61) per lo sviluppo di cefalea, un OR=2.76 (95% CI=1.50-5.06) per l'emicrania e un OR=2,51 (95% CI=1,18-5,35) per la cefalea tensiva. ⁶⁷⁷⁰

* Newcastle-Ottawa Scale (NOS); v, nessuna specifica riguardo gli anni di esperienza; NS, non specificato.

Tabella 11								
Caratteristiche studi trasversali (cross-sectional) selezionati								
Studio: autore, anno	Partecipanti (casi:controllo)	Campione	Età media (range)	Sesso (F:M)	Quesito	Criteri diagnostici	Qualità metodo logica*	Risultati
Bellegard et al, 2008 ⁶⁵	N=98 soggetti con cefalea (emicrania con e senza aura, tensiva, a grappolo, post-traumatica, nevralgia trigeminale, da uso di farmaci, non classificabile) emicrania pura=15,2% emicrania+cefalea tensiva e/o da uso di farmaci=63,6%	Pazienti con cefalea inviati al centro cefalee presso l'ospedale di Glostrup (Danimarca) attraverso medici di base o neurologi (consulto entro 6 mesi)	44,8 (18-88)	F=73 M=23 (3:1)	Indagare la sovrapposizione tra cefalee primarie o secondarie (emicrania con e senza aura, tensiva, a grappolo, post-traumatica, nevralgia trigeminale, da uso di farmaci, non classificabile) e TMD in pazienti con cefalea e descrivere la prevalenza di TMD in pazienti con cefalea.	Cefalea (emicrania con e senza aura, tensiva, a grappolo, post-traumatica, nevralgia trigeminale, da uso di farmaci, non classificabile): diario cefalea e visita clinica basata su ICHD-II ²⁶ , diagnosi di due neurologi. TMD: questionario ed esame clinico secondo RDC/TMD ³⁷ somministrato da un esaminatore addestrato Esaminatori in cieco.	4/10	Il 60,7% dei 99 pazienti selezionati aveva più di una diagnosi di cefalea. L'emicrania combinata con la cefalea tensiva era la combinazione di diagnosi più diffusa (20,2%) L'emicrania (con e senza aura) è stata la diagnosi singola più diffusa (15,2%). Il dolore miofasciale è stata la diagnosi più diffusa tra i soggetti con TMD, riscontrato in 46 pazienti (46,9%, F=40,8%, M=6,1%). La dislocazione del disco è stata riscontrata in sette pazienti (7,1%, F=6,1%, M=1,02%), l'artralgia/osteoartrosi in 10 pazienti (10,2%, F=8,2%, M=2,04%) La prevalenza di pazienti con TMD ed emicrania (con e senza aura) è stata del 53,3%, con p non significativo (=0,85) se comparato con i tassi di prevalenza medi della popolazione generale. La più alta percentuale di TMD è stata osservata in pazienti con una combinazione di diagnosi di emicrania + cefalea tensiva (75%), con un p significativo (=0,05) se comparato con i tassi di prevalenza medi della popolazione generale. Tra i pazienti con emicrania il 33,3% presentava TMD di tipo miofasciale, tra i pazienti che presentavano una combinazione di emicrania e cefalea tensiva la percentuale con TMD miofasciale era del 55%
Gonçalves DA et al, 2011 ⁶⁶	N=300 Pazienti con dolore orofacciale TMD miofasciale=16%; TMD articolare=8%; TMD misto=58,3%	Pazienti selezionati presso la clinica dentale dell'Università di San Paolo (Brasile)	37,8 (18-76)	F=248 M=52 (5:1)	Valutare il rapporto tra la gravità dei TMD e la presenza di cefalea (emicrania, cefalea tensiva, e cefalea cronica quotidiana), e la frequenza degli episodi (cefalea episodica o cronica).	271 adulti che si rivolgono presso una clinica dentale per il trattamento del dolore facciale, 29 soggetti senza TMD e senza storia di cefalea o dolore facciale selezionati tra i pazienti che si rivolgono presso la stessa clinica per cure odontoiatriche di routine TMD: questionario adattato in Portoghese ⁷² e valutazione clinica secondo RDC/TMD ³⁷ Cefalea: questionario basato su ICHD-II ²⁶	7/10	Dei 300 partecipanti il 17,7% non presentava nessuna forma di TMD, il 58,3% presentava una forma mista (miofasciale e articolare), il 16% TMD miofasciale e l'8% TMD articolare. Rispetto ai controlli, la presenza di TMD aumenta la probabilità di avere una forma di cefalea primaria Nei pazienti con TMD miofasciale, rispetto ai soggetti senza TMD, l'emicrania era presente nel 19,2% con un RR=4,4 (95% CI=1,7-11,7), la cefalea tensiva episodica era presente nel 16,3% con un RR=4,4 (95% CI=1,5-12,6) e la cefalea cronica quotidiana era presente nel 19,3% con un RR=7,8 (95% CI=3,1-19,6). Nei pazienti con TMD moderato o grave, rispetto a quelli con dolore lieve, il rischio di avere emicrania era RR=4,7 (95% CI, 2-11.2) e di avere una cefalea cronica quotidiana era RR=7,8 (95% CI=3,4-17,9) I TMD sono associati con la presenza di emicrania e cefalea cronica (p=0,001), soprattutto nelle donne (p<0,05)

* Prevalence Critical Appraisal Tool; v, nessuna specifica riguardo gli anni di esperienza; NS, non specificato.

Tabella 11: segue

Studio: autore, anno	Partecipanti (casi:controllo)	Campione	Età media (range)	Sesso (F:M)	Quesito	Criteri diagnostici	Qualità metodo logica*	Risultati
Fernandes et al, 2013 ⁶⁷	N=286 Pazienti con dolore orofacciale	Pazienti selezionati presso la clinica dentale dell'Università Paulista (Araraquara, Brasile)	38,9 (18-76)	F=241 M=45 (5:1)	Analizzare la possibile associazione tra cefalea primaria (emicrania episodica o emicrania cronica o cefalea tensiva), TMD (miofasciale e articolare) e il bruxismo notturno: valutare il rischio di presenza di cefalea primaria nei pazienti con o senza TMD e il bruxismo notturno.	Pazienti che si rivolgono presso una clinica dentale per il trattamento del dolore facciale. TMD: questionario adattato in Portoghese ⁷² e valutazione clinica secondo RDC/TMD ³⁷ somministrato da un esaminatore addestrato Cefalea: questionario basato su ICHD-II ²⁶ somministrato da un neurologo specializzato nel trattamento delle cefalee primarie.	7/10	Dei 286 pazienti selezionati il 76,6% presentava diagnosi di TMD (miofasciale o articolare o entrambi). I TMD sono stati associati alla presenza di emicrania e cefalea di tipo di tensivo (P <.01). Tra i pazienti con emicrania cronica la presenza di TMD è stata del 98,6% con un OR = 95.9 (95% CI= 12.51– 734.64). Tra i pz con emicrania episodica la presenza di TMD era del 83,6% con un OR=7.0 (95% CI=3.45–14.22). Tra quelli con cefalea tensiva episodica la percentuale era del 73,2% con un OR=3.7 (1.59–8.75). Per quanto riguarda il bruxismo nel sonno, l'associazione era significativa solo per l'emicrania cronica (OR=3,8; 95% CI= 1,83-7,84). L'associazione tra presenza di TMD e bruxismo nel sonno ha aumentato significativamente il rischio di emicrania cronica (OR=87,1;95% CI= 10,79-702,18), seguita da emicrania episodica (OR=6,7;95% CI= 2,79-15,98) e episodica tensione di tipo tensione (OR=3,8;95% CI=1,38-10,69)
Gonçalves MC et al, 2013 ⁶⁸	N=91 67% dei soggetti con emicrania episodica o cronica; 33% asintomatici	Pazienti selezionati presso il centro cefalee dell'Università di San Paolo (Brasile)	39,1 (20-55)	F=91 M=0 (∞)	Valutare la prevalenza di TMD nelle donne con emicrania episodica e cronica.	61 pazienti che si rivolgevano presso un centro cefalee (38 pazienti con emicrania episodica, 23 con emicrania cronica). 30 soggetti volontari senza nessun tipo di emicrania negli ultimi 3 mesi. Cefalea: diagnosi secondo ICHD-II ²⁶ da parte di un neurologo e da un fisioterapista Esaminatori in cieco TMD: questionario adattato in Portoghese ⁷² e valutazione clinica secondo RDC/TMD ³⁷ somministrato da un fisioterapista addestrato	5/10	I TMD erano significativamente più prevalenti nelle donne dei gruppi emicrania episodica (86,8%, p<0,05) ed emicrania cronica (91,3%, p<0,05), rispetto al gruppo senza cefalea (33,3%). I TMD di tipo miofasciale era presente nel 30% del gruppo senza cefalea, nel 55,3% del gruppo con emicrania episodica e nel 52,2% del gruppo con emicrania cronica. Rispetto alle donne senza mal di testa, le donne con emicrania episodica e cronica erano significativamente più soggette ai TMD: nel gruppo con emicrania episodica OR = 3,15 (95% CI=1,73-5,71), nel gruppo con emicrania cronica OR = 3,97 (95% CI=1,76-8,94).

* Prevalence Critical Appraisal Tool; v, nessuna specifica riguardo gli anni di esperienza; NS, non specificato.

Tabella 11: segue

Studio: autore, anno	Partecipanti (casi:controllo)	Campione	Età media (range)	Sesso (F:M)	Quesito	Criteri diagnostici	Qualità metodo logica*	Risultati
da Silva et al, 2014 ⁶⁹	N=367 Pazienti con cefalea primaria (emicrania, cefalea tensiva e cronica); 79,9% con emicrania Pazienti con sintomi di TMD (muscolari o articolari); TMD miofasciale = 49,5%; TMD articolare = 1,4%; TMD misto = 16,3%	Pazienti selezionati presso il centro cefalee dell' Università Federale di Minas Gerais e presso il Centro Odontoiatrico di Formazione e Specializzazione di Belo Horizonte (Brasile)	41,5 (NS)	F=310 M=57 (5:1)	Indagare il rapporto tra i TMD (miofasciale o articolari) e la cefalea (emicrania, cefalea tensiva, cefalea cronica, da abuso di farmaci) in pazienti provenienti da una clinica per il dolore orofaciale e da un centro cefalee.	Cefalea: diagnosi secondo ICHD-II ²⁶ attraverso intervista ed esame clinico. Tutti i pazienti sono stati valutati indipendentemente da neurologi con esperienza nel trattamento della cefalea TMD: esame clinico secondo RDC/TMD ³⁷ . La valutazione orale e muscolare sono state rispettivamente condotte da dentisti e fisioterapisti. Esaminatori in cieco	6/10	L'emicrania è stata diagnosticata nel 79,8% dei pazienti con cefalea e nel 25,6% di quelli con TMD, la cefalea tensiva era presente nel 20,4% (pz con cefalea) e nel 46,1% (pz con TMD), la cefalea cronica e da abuso di farmaci nel 16,6% (pz con cefalea) e nel 3,8% (pz con TMD). I TMD sono stati diagnosticati nel 67,1% dei pz con cefalea. I TMD di tipo miofasciale avevano una prevalenza del 48,1% (95% CI=42,3; 53,89) tra i pazienti con cefalea e del 70,51% (95% CI=60,17; 80,86) tra i pazienti con TMD (p<0,001).
Tomaz-Morais et al, 2015 ⁷⁰	N=42 Pazienti con cefalea primaria; 50% con emicrania (N=21)	Pazienti selezionati presso clinica ambulatoriale di neurologia di un ospedale nel nord-est del Brasile	31 (20-48)	F=25 M=17 (1,5:1)	Stimare la prevalenza di segni e sintomi dei TMD e delle caratteristiche associate nei pazienti con cefalea primaria.	Pazienti con cefalea primaria (emicrania, cefalea tensiva) sono stati selezionati in maniera randomizzata e invitati a rispondere ad un'intervista riguardo la presenza di dolore orofacciale e TMD. Cefalea: diagnosi di cefalea primaria secondo ICHD-II ²⁶ da parte di un neurologo v TMD: valutazione della gravità dei segni e sintomi secondo il Fonseca Anamnestic Index ^{A 73} (validato secondo RDC/TMD ³⁷ 74) ed esame clinico secondo DC/TMD ³³	7/10	Il 50% dei pazienti presentava emicrania, il restante 50% cefalea tensiva. I TMD (sia miofasciale che articolare) erano presenti nel 71,4% dei pazienti con emicrania e nel 38,1% di quelli con cefalea tensiva (p = 0,030). I pazienti con emicrania avevano 4.1 volte più probabilità di avere TMD rispetto a quelli del gruppo con cefalea tensiva. Nel gruppo dell'emicrania, il 77,8% dei pazienti senza aura presentava TMD, mentre il 33,3% di quelli con aura presentava TMD.

* Prevalence Critical Appraisal Tool; v, nessuna specifica riguardo gli anni di esperienza; NS, non specificato; ^A Fonseca Anamnestic Index: questo questionario è usato in Portogallo e in Brasile per la selezione dei soggetti con TMD e classifica questo disturbo in base alla gravità dei sintomi. Il questionario ha 10 domande che indagano sulla presenza di segni e sintomi di TMD come dolori alla ATM durante la masticazione, dolore nella regione occipitale, rumore articolari, parafunzioni orali come il serramento o il bruxismo e lo stress. Ogni domanda ha un punteggio e il paziente può indicare la presenza/assenza di ogni segno o sintomo con "no" (0), "a volte" (5) e "yes" (10).

Tabella 11: segue

Studio: autore, anno	Partecipanti (casi:controllo)	Campione	Età media (range)	Sesso (F:M)	Quesito	Criteri diagnostici	Qualità metodo logica*	Risultati
Florencio et al, 2017 ⁷¹	N=102 37% dei soggetti con emicrania episodica, 25% con emicrania cronica; 38% asintomatici	Pazienti selezionati presso il centro cefalee dell' ospedale universitario di Ribeirão Preto (Brasile)	32,7 (22-45)	F=102 M=0 (∞)	Descrivere la frequenza dei segni e dei sintomi dei TMD nei pazienti affetti da emicrania (episodica o cronica) e determinare il grado di associazione di questi due disturbi rispetto ad un gruppo di controllo di sani.	Gruppo di studio: donne con emicrania (episodica o cronica) Gruppo di controllo: da donne senza storia di emicrania Cefalea: diagnosi secondo ICHD-III ¹⁶ da parte di un neurologo esperto nel trattamento delle cefalee. TMD: valutazione della gravità dei segni e sintomi secondo il Fonseca Anamnestic Index ^{A 73} (validato secondo RDC/TMD ³⁷ ⁷⁴)	6/10	Delle 84 donne incluse nello studio; 31 (37%) presentava emicrania episodica, 21 (25%) emicrania cronica e 32 (38%) non presentavano sintomi di emicrania. La presenza di segni e sintomi TMD (sia miofasciale che articolare) è stata del 70% nel campione totale (n = 59). Entrambi i gruppi di emicrania presentavano una frequenza maggiore di segni e sintomi di TMD rispetto ai controlli sani (p<0.001), con una prevalenza del 54% per il gruppo di controllo, il 78% per l'emicrania episodica e il 100% per l'emicrania cronica. L'emicrania, indipendentemente dalla frequenza degli attacchi, presentava una significativa associazione con la presenza di segni e sintomi di TMD. L'associazione con il rischio di manifestare segni e sintomi severi di TMD è stata significativa per il gruppo di emicrania cronica (PR: 3.31; P = .008), ma non per il gruppo con emicrania episodica (PR: 2.18; P = .101)

* Prevalence Critical Appraisal Tool; v, nessuna specifica riguardo gli anni di esperienza; NS, non specificato; ^A Fonseca Anamnestic Index: questo questionario è usato in Portogallo e in Brasile per la selezione dei soggetti con TMD e classifica questo disturbo in base alla gravità dei sintomi. Il questionario ha 10 domande che indagano sulla presenza di segni e sintomi di TMD come dolori alla ATM durante la masticazione, dolore nella regione occipitale, rumore articolari, parafunzioni orali come il serramento o il bruxismo e lo stress. Ogni domanda ha un punteggio e il paziente può indicare la presenza/assenza di ogni segno o sintomo con "no" (0), "a volte" (5) e "yes" (10).

I quesiti degli studi selezionati sono riconducibili in modo schematico a due categorie:

1. la prevalenza di TMD in soggetti con cefalea primaria
2. la prevalenza della cefalea primaria in soggetti con TMD.

Nella *Tabella 12* vengono riportati le tipologie, il setting e il numero dei soggetti coinvolti degli studi selezionati suddivisi in base alle due macro-categorie sopra citate.

Tabella 12			
Caratteristiche studi selezionati			
Categoria studio	Tipologia studio	Setting	Numero soggetti
Studi che riguardano la prevalenza di TMD in soggetti con cefalea primaria, N=6	cross-sectional N=6 <small>70,67,71,69,68,65</small> caso-controllo N=0	centro cefalee N=4 <small>70,71,68,65</small> clinica dentale N=1 ⁶⁷ centro cefalee e clinica dentale N=1 ⁶⁹	N=986
Studi che riguardano la prevalenza della cefalea primaria in soggetti con TMD, N=2	cross-sectional N=1 ⁶⁶ caso-controllo N=1 ⁶⁴	centro cefalee N=0 clinica dentale N=2 ^{66,64}	N=526
Totale studi selezionati, N=8	cross-sectional N=7 <small>70,67,71,69,68,65,66</small> caso-controllo N=1 ⁶⁴	centro cefalee N=4 <small>70,71,68,65</small> clinica dentale N=3 ^{67,66,64} centro cefalee e clinica dentale N=1 ⁶⁹	N=1512

Nelle *Tabelle 13 e 14* vengono riportati i dati dei singoli studi selezionati suddivisi in base alle due macro-categorie sopra citate.

Tabella 13	
Dati relativi agli studi selezionati.	
Studi che valutano la prevalenza di TMD in soggetti con cefalea primaria	
% TMD/M	71,4% (77% con aura, 33% senza aura) ⁷⁰
OR TMD/M VS. TTH	4,1 ⁷⁰
% TMD/M cron	98,6% ⁶⁷ 100% ⁷¹
% TMD/M epis	83,6% ⁶⁷ 78% ⁷¹
OR TMD/M cron VS. non CEF 1°	95.9 (95% CI= 12.51– 734.64) ⁶⁷
OR TMD/M epis VS. non CEF 1°	7.0 (95% CI=3.45–14.22) ⁶⁷
% TMDm/CEF 1°	46,9% ⁶⁵ 48,1% (95% CI=42,3; 53,89) ⁶⁹
% TMDm/M	33,3% (55%/M+TTH) ⁶⁵ 55,3% /M epi, 52,2% /M cron ⁶⁸
% TMD/M, percentuale dei TMDs tra i soggetti con emicrania; OR TMD/M VS. TTH, odds ratio dei TMD tra i soggetti con emicrania rispetto a quelli con cefalea tensiva; % TMD/M cron, percentuale dei TMDs tra i soggetti con emicrania cronica; % TMD/M epis, percentuale dei TMDs tra i soggetti con emicrania episodica; OR TMD/M cron VS. non CEF 1°, odds ratio dei TMD tra i soggetti con emicrania cronica rispetto a quelli senza cefalea primaria; OR TMD/M epis VS. non CEF 1°, odds ratio dei TMD tra i soggetti con emicrania episodica rispetto a quelli senza cefalea primaria; % TMDm/CEF 1°, percentuale di TMD miofasciale tra i soggetti con cefalea primaria; % TMDm/M, percentuale di TMD miofasciale tra i soggetti con emicrania;	

Tabella 14	
Dati relativi agli studi selezionati.	
Studi che valutano la prevalenza della cefalea primaria in soggetti con TMD	
% M/TMDm	51,7% (56,4% / TMDm+a) ⁶⁴
OR M/TMD(m e/o a) VS. non TMD	2.76 (95% CI=1.50-5.06) ⁶⁴
RR M/TMDm VS. non TMD	4,4 (95% CI=1,7-11,7) ⁶⁶
% M/TMDm, percentuale di emicrania tra i soggetti con TMD miofasciale: m+a, miofasciale e articolare; OR M/TMD(m e/o a) VS. non TMD, l'odds ratio di emicrania tra i soggetti con TMD rispetto a quelli senza TMD; RR M/TMDm VS. non TMD, il rischio relativo di emicrania tra soggetti con TMD miofasciale rispetto a quelli senza TMD	

3.1. Studi esclusi

Le motivazioni che giustificano l'esclusione degli studi non selezionati, valutate spesso dopo la lettura del full-text, sono riportate nella *Tabella 15 in Appendice*. Il motivo ricorrente per l'esclusione è stato l'assenza di dati di prevalenza riguardo la comorbidità di emicrania e TMD.

Un secondo motivo di esclusione è stato l'utilizzo di criteri diagnostici non conformi ai protocolli ICHD per le cefalee e RDC-TMD per i TMDs.

3.1. Rischio di bias

Nella *Tabella 16* viene riportata la valutazione qualitativa secondo la scala Newcastle-Ottawa Scale (NOS)⁶¹ dello studio caso-controllo selezionato.

Tabella 16	
Valutazione qualità studi caso-controllo: Newcastle-Ottawa Scale (NOS) ⁶¹ .	
	Franco et al ⁶⁴ , 2010
Selezione	★ ★
Comparabilità	★
Esposizione	★ ★ ★
Totale ★	6/9

Nella *Tabella 17* viene riportata la valutazione qualitativa in base la scala Prevalence Critical Appraisal Tool⁵⁶ degli studi trasversali selezionati.

Tabella 17							
Valutazione qualità studi cross-sectional: Prevalence Critical Appraisal Tool ⁵⁶ .							
Quesito	Bellagard et al ⁶⁵ , 2009	Gonçalves D et al ⁶⁶ , 2011	Fernandes et al ⁶⁷ , 2013	Gonçalves M et al ⁶⁸ , 2013	da Silva et al ⁶⁹ , 2014	Tomaz-Morais et al ⁷⁰ , 2015	Florencio et al ⁷¹ , 2017
1.	X	X	X	X	X	V	X
2.	O	X	V	V	V	V	V
3.	X	V	V	X	V	X	V
4.	O	O	O	O	O	O	O
5.	V	V	X	O	X	V	X
6.	V	V	V	V	V	V	V
7.	O	V	V	X	X	V	X
8.	V	V	V	V	V	V	V
9.	X	V	V	V	V	X	V
10.	V	V	V	V	V	V	V
Totale	4/10	7/10	7/10	5/10	6/10	7/10	6/10
Risposte: V = sì; X = no; poco chiaro o non applicabile = O							

Dall'analisi della qualità degli studi emergono più punti in cui essi risultano deficitari e comportano rischio di bias.

Un elemento di criticità che può ostacolare l'interpretazione dei dati è rappresentato dalla sproporzione tra i soggetti di sesso femminile e maschile del campione selezionato.

Altri elementi di criticità sono rappresentati dall'assenza di criticità e dalla specifica riguardo chi svolgeva la valutazione dei soggetti selezionati negli studi.

Tra gli studi selezionati solo due^{65,69} hanno riportato la cecità tra gli esaminatori. In alcuni studi non veniva specificato chi eseguiva la valutazione. In tutti gli altri studi, quando veniva riportata la figura dell'esaminatore (per es. neurologo, dentista o fisioterapista) non venivano specificati gli anni di esperienza.

In alcuni studi⁶⁷ nonostante venga riferito che i pazienti sono stati stratificati in funzione del tipo di TMD (miofasciale, articolare o misto) non vengono riportate le relative percentuali rendendo impossibile un confronto tra i disturbi miofasciali ed emicrania.

4. DISCUSSIONE

4.1. Risultati della revisione

4.1.1. Confronto degli studi selezionati

Diversi fattori rendono difficoltoso il confronto tra gli studi e la generalizzazione dei risultati ottenuti.

Primo tra tutti l'eterogeneità dei disegni di studio. Alcuni studi sono di tipo trasversale^{65,69,67,71,66,68,70} altri sono studi caso-controllo^{64,75}.

Un altro elemento che ostacola l'interpretazione dei dati sono i diversi dati statistici riportati.

Nonostante gli studi possano suddividersi sostanzialmente in queste due categorie, i dati di prevalenza riportati riguardano caratteristiche molto differenti e poco confrontabili. Diversi studi riportano dati che non sono comparabili con nessun altro studio tra quelli inclusi: percentuale dei TMDs tra i soggetti con emicrania⁷⁰, odds ratio dei TMDs tra i soggetti con emicrania rispetto a quelli con cefalea tensiva⁷⁰, odds ratio dei TMDs tra i soggetti con emicrania cronica rispetto a quelli senza cefalea primaria⁶⁷, odds ratio dei TMDs tra i soggetti con emicrania episodica rispetto a quelli senza cefalea primaria⁶⁷, la percentuale di emicrania tra i soggetti con TMD miofasciale⁶⁴, l'odds ratio di emicrania tra i soggetti con TMD rispetto a quelli senza TMD⁶⁴, il rischio relativo di emicrania tra soggetti con TMD miofasciale rispetto a quelli senza TMD⁶⁶.

Un altro fattore che rende difficile il confronto tra gli studi è il setting in cui vengono selezionati i soggetti (centro cefalee, clinica dentale o popolazione generale).

Per quanto riguarda le caratteristiche del campione, sommando la totalità delle femmine e dei maschi analizzati negli studi selezionati il rapporto femmine/maschi è circa 6:1, di molto superiore alle medie dei rapporti riportati in letteratura sia per l'emicrania, sia per i TMDs. In letteratura viene riportato un rapporto femmine/maschi uguale a 2:1 tra i soggetti con cefalea primaria²¹, da 2-3:1 tra i soggetti con emicrania⁷⁶ e circa 3:1 tra i soggetti con TMD⁷⁷.

L'età media in cui si presentano con maggior frequenza i due disturbi è il decennio tra i 30 e i 40 anni, sia per l'emicrania⁷⁶, sia per i TMD⁷⁷. L'età media

calcolata tra le medie riportate dagli studi selezionati è uguale a 38,7 anni, in linea con i dati della letteratura.

4.1.2. Sintesi dei risultati

Nonostante l'eterogeneità degli studi selezionati i risultati ottenuti sembrerebbero mostrare una possibile associazione tra i TMDs e la cefalea primaria e in particolare tra i TMDs di origine miofasciale e l'emicrania.

I risultati dello studio di Fragoso et al.⁷⁸ mostrano un'associazione relativamente alta tra queste condizioni, dal momento che più di un terzo dei pazienti con cefalea primaria presentava sintomi TMD. Questo dato è in linea con altri studi presenti in letteratura^{12,54}.

I risultati dello studio di Tomaz-Morais et al.⁷⁰ riportano che i segni e i sintomi TMD sono molto comuni tra i pazienti con emicrania e che la probabilità di un soggetto con emicrania di sviluppare TMD è quattro volte superiore ai pazienti con cefalea tensiva.

Tra gli individui con TMD, la cefalea è uno dei sintomi più comuni^{79,65,80,75}. Studi epidemiologici hanno mostrato simili risultati circa il rapporto tra individui con cefalea e segni e sintomi di TDM^{12,17}.

Fernandes et al.⁶⁷ e Florencio et al.⁷¹ suggeriscono che l'emicrania è associata ai TMDs e, soprattutto, che l'associazione è più alta per l'emicrania cronica. I due studi riportano percentuali molto simili riguardo la prevalenza di TMD tra i soggetti con emicrania cronica (rispettivamente 98,% e 100%) e soggetti con emicrania episodica (83,6% e 78%).

Inoltre l'emicrania cronica sembra essere associata ad un rischio 3 volte maggiore di presentare segni e sintomi di TMDs più gravi rispetto ai partecipanti sani: questo evidenzia il fatto di come la gravità dei TMDs possa svolgere un ruolo importante nella cronicizzazione dell'emicrania.

Inoltre il bruxismo notturno, associato ai TMDs, rappresenta un ulteriore fattore di rischio per lo sviluppo di emicrania episodica e cronica.⁶⁷

Gli studi Bellagard et al.⁶⁵ e da Silva et al.⁶⁹ riportano, come aveva già fatto lo studio di Bevilaqua-Grossi et al.⁸¹, che i TMD di tipo miofasciale sono fortemente associati ad una maggiore frequenza di cefalea.

Gli studi riportano un risultato coerente con una percentuale di prevalenza di emicrania in soggetti con TMDs che oscilla tra il 46,9%⁶⁵ e il 48%⁶⁹.

Inoltre i risultati dello studio di da Silva et al.⁶⁹ confermano i dati degli studi di Bellagard et al.⁶⁵ sostenendo che la gravità dei disturbi dei TMDs è correlata con una maggior frequenza di cefalea e che quando i due disturbi si presentano come comorbidità prevalgono i TMDs di tipo miofasciale.

I risultati di Gonçalves M. et al.⁶⁸ e di Bellagard et al.⁶⁵ riportano come ci sia un'alta prevalenza dei TMDs miofasciali tra i soggetti con emicrania e che questa prevalenza aumenti nel caso il soggetto presenti un quadro di emicrania associata a cefalea tensiva. La tendenza di una maggiore prevalenza di TMD tra i soggetti con cefalea combinata suggerisce che questa associazione può essere un fattore di rischio per sviluppare TMD.

Gonçalves M et al.⁶⁸ e Florencio et al.⁷¹ hanno analizzato una popolazione esclusivamente di sesso femminile ed è emerso che le donne con emicrania hanno maggiori probabilità di avere TMD rispetto alle donne senza cefalea, sia di tipo muscolare sia articolare che misto.

Altri studi hanno riscontrato una significativa associazione tra i TMDs ed l'emicrania prevalentemente nella popolazione femminile e negli adolescenti^{47,82}.

Tra i risultati più importanti dello studio di Franco et al.⁶⁴ viene riportato che l'emicrania è la cefalea più comune tra individui con TMD di tipo miofasciale e che la presenza di TMD è associata ad un maggior rischio di sviluppare emicrania.

Lo studio di Gonçalves D. et al.⁶⁶, oltre a confermare i risultati degli studi di Bellagard et al.⁶⁵ e da Silva et al.⁶⁹, evidenzia che i TMDs miofasciali e misti, rispetto a quelli di tipo artrogenico, sono prevalentemente associati alla cefalea e che l'associazione è più forte per l'emicrania.

La maggiori probabilità di presentare trigger point nei muscoli della masticazione nei soggetti con emicrania, oltre in quelli con TMDs miofasciali, evidenzia l'importanza della valutazione fisioterapica di questi pazienti.

Gli studi che hanno dimostrato la comorbidità tra TMD e l'emicrania, considerano questi due disturbi come entità distinte che agiscono

vicendevolmente come fattori perpetuanti e aggravanti. L'ipotesi più plausibile per giustificare questa comorbidità è l'interessamento delle vie nocicettive condivise per entrambi i disturbi, in particolare il nucleo trigeminale, e l'attivazione di fenomeni di sensibilizzazione periferica e centrale.

Essendo la maggior parte degli studi di tipo trasversale, e quindi basandosi sull'osservazione di un evento clinico in un determinato periodo di tempo, non riportano dati relativi all'insorgenza temporale delle condizioni cliniche con cui risalire alla relazione causa-effetto tra la gravità dei TMDs e la cronicizzazione dell'emicrania.

L'ipotesi che si potrebbe avanzare è che l'emicrania possa agire come fattore predisponente per i TMDs: uno studio longitudinale ha identificato una maggiore sensibilità al dolore come un importante fattore di rischio per l'insorgenza dei TMDs⁸³.

D'altra parte, i TMDs possono essere considerati un potenziale fattore perpetuante per l'emicrania perché agiscono come un input nocicettivo costante che contribuisce a mantenere i processi di sensibilizzazione centrale⁸⁴.

4.2. Interazione tra TMD e cefalea

4.2.1. Comorbidità

Il termine comorbidità è stato introdotto per la prima volta negli anni '70 dall'epidemiologo nordamericano Alvan R. Feinstein al fine di chiarire qualsiasi entità clinica distinta e aggiuntiva che possa verificarsi all'interno del decorso clinico di una malattia⁸⁵. Le comorbidità possono rappresentare un ostacolo per l'identificazione di una corretta diagnosi, per il trattamento e la gestione della malattia, per l'analisi dei dati e per la valutazione prognostica⁸⁵.

Le evidenze recenti hanno determinato l'impatto negativo delle comorbidità associate a condizioni di dolore cronico, vale a dire un aumento del rischio nello sviluppo di quadri patologici, maggiori difficoltà nel determinare la diagnosi corretta, maggior associazione con una prognosi peggiore e riduzione delle probabilità di successo di una terapia^{86,87,88,40}.

In particolare i TMDs comprendono un gruppo di condizioni muscolo-scheletriche che interessano il sistema masticatorio: le probabilità di sovrapposizione diagnostica, ad esempio artralgia dell'ATM insieme a dolore miofasciale, evidenzia la complessità di questa problematica attraverso il concetto di comorbidità⁸⁹. Negli ultimi decenni sono emerse evidenze convincenti che sostengono l'impatto negativo di altre comorbidità nel decorso clinico dei TMDs, in particolare della cefalea^{88,17,90,91}.

4.2.2. Meccanismi del dolore oro-facciale

Il dolore orofacciale (OFP) è un termine che spesso si riferisce a sintomatologia associato a tessuti della testa, del viso, della cavità orale e del collo⁹².

La causa più comune di dolore nella porzione facciale inferiore è di origine dentale, cioè il dolore è legato ai denti e alle strutture circostanti⁹³.

Il secondo disturbo più comune di OFP coinvolge le articolazioni temporomandibolari (ATM), i muscoli, tendini e legamenti associati⁹⁴.

Gli OFP di tipo neurovascolari consistono in disturbi della cefalea primaria come l'emigrania.

La fase di dolore emicranico si pensa sia originata dall'attivazione di nocicettori che innervano i vasi sanguigni delle meningi, delle grandi arterie cerebrali e dei seni⁹⁵. L'attivazione di queste strutture da parte di stimoli meccanici, elettrici o chimici (molecole pro-infiammatorie, sangue o infezione), provocano il dolore cefalgico.

L'innervazione nocicettiva del sistema vascolare intracranico e delle meningi consiste in assoni non mielinizzati (fibre C) e assoni mielinizzati (fibre A δ) contenenti neuropeptidi vasoattivi quali la sostanza P e il peptide associato al gene della calcitonina (CGRP). Queste fibre originano nel ganglio trigeminale e raggiungono la dura principalmente attraverso il ramo oftalmico del nervo trigemino (V1) e, in misura minore, attraverso il ramo mascellare (V2) e mandibolare (V3). L'innervazione supplementare della dura è fornita da neuroni nei gangli delle radici dorsale cervicali superiori²⁴.

I disturbi temporomandibolari e i disturbi legati alla cefalea condividono percorsi neuronali simili (o addirittura identici) dedicati alla percezione del dolore. Tra

queste strutture comuni, una regione è fondamentale per la relazione tra questi due disturbi, ed è il nucleo trigeminale spinale, in particolare il subnucleo caudale trigeminale^{96,97,98}. Questa regione è responsabile prevalentemente, ma non esclusivamente, delle afferenze nocicettive da parte del viso e della testa e pertanto potrebbe essere considerata il primo "sito convergente" tra TMD e cefalea.

La stimolazione nocicettiva ripetuta che avviene nel sistema trigeminale attraverso gli input periferici potrebbe potenzialmente determinare cambiamenti dannosi a lungo termine, favorendo uno stato di sensibilizzazione centrale con fenomeni di iperalgesia e allodinia⁹⁹: questi sintomi sono spesso riscontrabili tra i soggetti con emicrania, con TMDs e più in generale con sindrome di dolore orofacciale⁵⁷.

Sensibilizzazione centrale

Con il termine sensibilizzazione centrale si intendono tutti i cambiamenti neuronali che possono influenzare le risposte nocicettive all'interno del subnucleo caudale nei pazienti affetti da TMD e cefalea, in particolare nei casi cronici. Questo fenomeno potrebbe riferirsi ad una serie di cambiamenti nella funzionalità dei canali di membrana e dei neurotrasmettitori che in ultima analisi portano ad una diminuzione dell'attivazione della soglia neuronale, aumento della frequenza di scarica ed espansione dei campi ricettivi^{100,101}.

Esistono vari meccanismi presumibilmente coinvolti nella sensibilizzazione centrale, ma almeno due processi importanti sono ritenuti presenti nei disturbi cronici legati ai TMDs miofasciali e alla cefalea^{97,98,100,101}: uno è rappresentato dalla sensibilizzazione mediata dall'attivazione del recettore N-metil-D-aspartico (NMDA), il secondo è la perdita di meccanismi inibitori mediati dall'acido gamma amminobutirrico (GABA) dai recettori della glicina. Inoltre, altri neurotrasmettitori come la sostanza P e il peptide correlato al gene della calcitonina (CGRP), entrambi liberati da piccoli neuroni, contribuiscono alla depolarizzazione della membrana e alla sommazione temporale dei neuroni nocicettivi^{102,100,101,103}.

Questo stato di ipereccitabilità potrebbe produrre una graduale facilitazione dell'input nociceptivo (fenomeno di wind-up) che contribuisce all'amplificazione del segnale di dolore e sembra essere di grande importanza nel perdurare il dolore negli stati cronici¹⁰⁴.

La manifestazione clinica di tutti questi processi cellulari e molecolari potrebbe essere rappresentata da fenomeni quali allodinia, iperalgesia, sviluppo di ipersensibilità diffusa e generalizzata, dove il dolore si diffonde da una zona localizzata e ben definita ad un'area più grande e diffusa¹⁰⁴.

Questa presentazione clinica della sensibilizzazione centrale è stata riscontrata nei pazienti affetti da TMD e cefalea cronica^{104,105,106} anche se non esistono prove dirette nell'uomo della sensibilizzazione centrale dei percorsi nociceptivi trigeminali.

Alla fine degli anni '90 Burstein^{107,108} ha pubblicato diversi articoli che hanno dimostrato come l'emicrania e altri disturbi cefalgici sono caratterizzati dalla stessa fisiopatologia centrale del dolore neuropatico. Lo sviluppo della sensibilizzazione centrale sembra provocare allodinia non solo nella zona della testa, ma anche nella zona cervicale e facciale, inclusi i muscoli masticatori e cervicali¹⁰⁹.

Sensibilizzazione periferica

Oltre alla plasticità neuronale centrale, esistono processi di sensibilizzazione periferica che risultano importanti nello sviluppo dei TMDs miofasciali e nella cefalea. In particolare la liberazione antidromica di neurotrasmettitori, come la sostanza P e la CGRP, è responsabile della risposta infiammatoria dei vasi sanguigni cefalici coinvolti nella patofisiologia dell'emicrania, responsabili delle modifiche centrali sopra descritte⁹⁸.

Sebbene i fattori periferici correlati alla tensione muscolare o alle contrazioni concentriche prolungate e sostenute non siano considerate come fattori essenziali nel TMD miofasciale, sono ancora considerati importanti nella fisiopatologia di entrambi i disturbi e possono essere proposti per essere i principali motivi della sensibilizzazione centrale legati alle strutture miofasciali¹¹⁰. In altre parole, queste alterazioni fisiologiche all'interno del

tessuto muscolare possono produrre input nocicettivi, che a loro volta sarebbero responsabili della generazione della cascata di eventi associati alla plasticità neuronale. Inoltre, i cambiamenti del CNS portano ad una alterazione locale più pronunciata e ad una maggiore sensibilizzazione periferica, provocando un circuito a feed back⁸¹.

Dolore riferito

Altri importanti meccanismi che contribuiscono alla stretta relazione tra TMD e cefalea sono la disfunzione delle vie modulatrici del dolore e la comparsa del dolore riferito^{102,43}. Il primo meccanismo coinvolge un gruppo di neuroni situati nelle zone del mesencefalo, principalmente responsabili della modulazione della quantità di input nocicettivi. In condizioni normali, questo sistema funziona come un analgesico naturale, bloccando le vie nocicettive all'interno del livello subnucleare caudale. I neuroni adrenergici, serotoninergici e colinergici sono responsabili di questi effetti inibitori del dolore. In caso di dolore cronico, l'intero sistema può andare in disfunzione e, nella maggior parte dei casi, i percorsi di inibizione possono essere compromessi, dando quindi a determinare un aumento del dolore percepito¹⁰².

La convergenza di varie afferenze primarie nocicettive verso un unico neurone di secondo ordine è considerato il modello esplicativo di base per il dolore riferito⁴³. A causa di questa convergenza di input, il dolore viene percepito solitamente i siti lontani dalla fonte primaria del dolore. Inoltre, la sensibilizzazione centrale e il rilascio, ad esempio, della sostanza P e la compromissione dei sistemi di controllo inibitori endogeni possono contribuire all'insorgenza del dolore muscolare riferito. Ciò è particolarmente presente nei disturbi del dolore profondo (muscolo-scheletrico), come il TMD miofasciale e la cefalea^{111,112,113}. Questo meccanismo potrebbero contribuire all'interrelazione tra i due disturbi a causa delle strette relazioni anatomiche.

Influenza bidirezionale

Tenendo conto degli aspetti fisiologici legati ai disturbi del TMD e della cefalea, esiste la possibilità di un'influenza bidirezionale, il che significa che la presenza di cefalea potrebbe predisporre allo sviluppo di TMD e viceversa.

Attacchi di emicrania frequenti, attraverso processi di sensibilizzazione centrale, possono ridurre la soglia nocicettiva delle strutture miofasciali, provocando dolori muscolari masticatori^{109,54}.

Al contrario i meccanismi di sensibilizzazione centrale determinati dal dolore miofasciale dei TMDs possono essere l'elemento trigger per l'insorgenza o l'aggravamento dell'emicrania^{109,54}.

4.3. Limiti

In questa revisione sono presenti alcuni limiti metodologici.

Poichè la ricerca ha coinvolto solo 2 banche dati è possibile che alcuni studi interessanti ai fini della revisione non siano stati trovati.

Non sono stati presi in considerazione gli studi registrati ma ancora in fase di ultimazione, né è stata analizzata la letteratura grigia. Infine per i dati mancanti o le informazioni risultate essere poco chiare nella valutazione del rischio di bias non sono stati contattati gli autori per ulteriori chiarimenti.

Limitare la ricerca ad articoli esclusivamente in lingua inglese e italiano (language bias) può avere ulteriormente escluso a priori articoli potenzialmente includibili nella revisione.

L'eterogeneità dei lavori per disegno di studio, raccolta dei dati e popolazione inclusa, non ha consentito una generalizzazione dei risultati ottenuti ed compiere un'analisi statistica.

Un ulteriore limite è rappresentato dal fatto che l'acquisizione dei dati e l'interpretazione dei risultati è stata eseguita da un unico revisore (MG).

Studi su larga scala e ricerche interdisciplinari sono essenziali per ulteriori progressi in questo settore. Futuri studi in merito all'argomento affrontato da questa revisione dovrebbero essere realizzati in linea con le raccomandazioni STROBE Staement¹¹⁴, utilizzare campioni più omogenei (F:M= da 2:1^{21,76} a

3:1^{76, 77}), specificare la cecità degli operatori e utilizzare gli standard diagnostici più recenti (attualmente ICHD-III beta¹⁶ e DC/TMD³³).

5. CONCLUSIONI

Da questa revisione sistematica della letteratura emergerebbero prove preliminari di evidenza sulla possibile associazione tra l'emicrania e i TMDs di tipo miofasciale. In particolare i TMDs sembrerebbero essere coinvolti nel processo di cronicizzazione dell'emicrania.

Nonostante la mancanza di uno studio longitudinale ben progettato che confermi in modo definitivo il nesso di causalità tra la progressione della cefalea primaria e i TMDs miofasciali, si può osservare una correlazione clinica tra questi due disturbi.

La crescente conoscenza del dolore miofasciale e del suo ruolo nella patogenesi della cefalea fornisce un importante contributo nella comprensione dei processi di sensibilizzazione centrale e di sviluppo del dolore cronico orofacciale.

Gli studi che hanno dimostrato la comorbidità tra TMD e l'emicrania, considerano questi due disturbi come entità distinte che agiscono vicendevolmente come fattori perpetuanti e aggravanti.

L'ipotesi più plausibile per giustificare questa comorbidità è l'interessamento delle vie nocicettive condivise per entrambi i disturbi, in particolare il nucleo trigeminale, e l'attivazione di fenomeni di sensibilizzazione periferica e centrale. La consapevolezza di questi meccanismi del dolore sono essenziali per i professionisti sanitari nella valutazione e quindi nel trattamento dei pazienti con orofacciale.

La frequente compresenza di TMDs miofasciali ed emicrania, emersa da questo studio, evidenzia la necessità di un approccio integrato con procedure di screening ed eventuali strategie di trattamento multidisciplinare.

L'identificazione di caratteristiche comuni in pazienti con TMDs ed emicrania può avere un impatto importante sulle future strategie di trattamento e chiarire l'importanza di uno approccio interdisciplinare tra diverse specialità, come ad esempio dentisti, neurologi e fisioterapisti.

6. PUNTI CHIAVE

- Eemicrania e TMDs possono essere disturbi concomitanti e aggravanti, cioè la presenza di uno può determinare un'aumento della frequenza e dell'intensità dall'altro.
- I meccanismi che sottendono alla comorbidità di questi due disturbi sono riconducibili a fenomeni di sensibilizzazione centrale, riduzione della soglia di attivazione neuronale, aumento della reattività agli stimoli afferenti e ampliamento del campo recettivo. La struttura neuronale afferente coinvolta nella patogenesi di entrambi i disturbi sembra essere il sub-nucleo caudale del trigemino.
- La tendenza di una maggiore prevalenza di TMD tra i soggetti con cefalea combinata suggerisce che questa associazione può essere un fattore di rischio per sviluppare TMD.
- Le donne con emicrania hanno maggiori probabilità di avere TMD rispetto alle donne senza cefalea, sia di tipo muscolare sia articolare che misto.
- L'emicrania è la cefalea più comune tra individui con TMD di tipo miofasciale e che la presenza di TMD è associata ad un maggior rischio di sviluppare emicrania.
- I TMDs miofasciali e misti, rispetto a quelli di tipo artrogenico, sono prevalentemente associati alla cefalea e che l'associazione è più forte per l'emicrania.

7. BIBLIOGRAFIA

1. De Rossi SS. Orofacial pain: A primer. *Dent Clin North Am.* 2013. doi:10.1016/j.cden.2013.04.001.
2. Bertrand PM, Black DF, Carlson CR. American Academy of Orofacial Pain Guidelines for Assessment, Diagnosis, and Management. *Pain.* 2008;316.
3. Merrill RL. Central Mechanisms of Orofacial Pain. *Dent Clin North Am.* 2007;51(1):45-59. doi:10.1016/j.cden.2006.09.010.
4. Sessle BJ. Peripheral and central mechanisms of orofacial pain and their clinical correlates. *Minerva Anesthesiol.* 2005;71(4):117-136. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15756153>.
5. Bavia PF, Müller CV, Meirelles L, Vilanova LSR, Dos Santos Silva R. Is migraine a complicating factor for evidence-based therapy for masticatory myofascial pain? A case-control study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2013;116(6):698-701. doi:10.1016/j.oooo.2013.06.033.
6. Chiarotto A, Clijsen R, Fernandez-De-Las-Penas C, Barbero M, Omt P. Prevalence of Myofascial Trigger Points in Spinal Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. 2016. doi:10.1016/j.apmr.2015.09.021.
7. Dommerholt J, Bron C, Franssen J. Myofascial Trigger Points: An Evidence-Informed Practice. *J Man Manip Ther.* 2006;14(4):203-221. doi:10.1179/106698106790819991.
8. Simons DG, Travell JG, Simons LS. *Travell & Simons' Myofascial Pain and Dysfunction: Upper Half of Body.* Vol 1. Lippincott Williams & Wilkins; 1999.
9. Okeson JP, de Kanter RJ. Temporomandibular disorders in the medical practice. *J Fam Pract.* 1996;43(4):347-356.
10. Speciali JG, Dach F. Temporomandibular dysfunction and headache disorder. *Headache.* 2015;55(S1):72-83. doi:10.1111/head.12515.
11. Stuginski-Barbosa J, Macedo HR, Bigal ME, Speciali JG. Signs of temporomandibular disorders in migraine patients: a prospective, controlled study. *Clin J Pain.* 2010;26(5):418-421. doi:10.1097/AJP.0b013e3181d10691.
12. Ciancaglini R, Radaelli G. The relationship between headache and symptoms of temporomandibular disorder in the general population. *J Dent.* 2001. doi:10.1016/S0300-5712(00)00042-7.
13. Kemper JT, Okeson JP. Craniomandibular disorders and headaches. *J Prosthet Dent.* 1983. doi:10.1016/0022-3913(83)90400-6.
14. Jensen R, Stovner LJ. Epidemiology and comorbidity of headache. *Lancet Neurol.* 2008;7(4):354-361. doi:10.1016/S1474-4422(08)70062-0.

15. Stovner LJ, Hagen K, Jensen R, et al. The global burden of headache: A documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia*. 2007. doi:10.1111/j.1468-2982.2007.01288.x.
16. Olesen J. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2013;33(9):629-808. doi:10.1177/0333102413485658.
17. Gonçalves M DA, Bigal ME, Jales LCF, Camparis CM, Speciali JG. Headache and symptoms of temporomandibular disorder: An epidemiological study: Research submission. *Headache*. 2010;50(2):231-241. doi:10.1111/j.1526-4610.2009.01511.x.
18. Reik L, Hale M. The temporomandibular joint pain-dysfunction syndrome: a frequent cause of headache. *Headache*. 1981;21(4):151-156. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7263226>.
19. Schellhas KP, Wilkes CH, Baker CC. Facial pain, headache, and temporomandibular joint inflammation. *Headache*. 1989;29(4):229-232. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2714973>.
20. Mittrirattanakul S, Merrill RL. Headache impact in patients with orofacial pain. *J Am Dent Assoc*. 2006;137(9):1267-1274. doi:10.14219/jada.archive.2006.0385.
21. Hotez PJ, Alvarado M, Bas????ez MG, et al. The Global Burden of Disease Study 2010: Interpretation and Implications for the Neglected Tropical Diseases. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014. doi:10.1371/journal.pntd.0002865.
22. Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, Freitag F, Reed ML, Stewart WF. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology*. 2007. doi:10.1212/01.wnl.0000252808.97649.21.
23. Demarin V, Kes VB. TEMPOROMANDIBULAR DISORDERS AND MIGRAINE HEADACHE. *Med Sci*. 2010;34(March):111-118.
24. Nosedá R, Burstein R. Migraine pathophysiology: Anatomy of the trigeminovascular pathway and associated neurological symptoms, cortical spreading depression, sensitization, and modulation of pain. In: *Pain*. ; 2013. doi:10.1016/j.pain.2013.07.021.
25. Cousins G, Hijazze S, Van De Laar FA, Fahey T. Diagnostic accuracy of the ID migraine: A systematic review and meta-analysis. *Headache*. 2011. doi:10.1111/j.1526-4610.2011.01916.x.
26. Olesen J. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. *Cephalalgia*. 2004;24(1):9-160.
27. Bigal ME, Lipton RB. Modifiable risk factors for migraine progression. *Headache*. 2006;46(9):1334-1343. doi:10.1111/j.1526-4610.2006.00577.x.
28. Scher AI, Midgette LA, Lipton RB. Risk factors for headache chronification. *Headache*. 2008. doi:10.1111/j.1526-4610.2007.00970.x.

29. Peck KR, Johnson YL, Smitherman TA. Migraine. *Neuroepidemiology*. 2016;138:283-293. doi:10.1016/B978-0-12-802973-2.00016-1.
30. Scher AI, Stewart WF, Ricci JA, Lipton RB. Factors associated with the onset and remission of chronic daily headache in a population-based study. *Pain*. 2003;106(1-2):81-89.
31. Hagen K, Einarsen C, Zwart J-A, Svebak S, Bovim G. The co-occurrence of headache and musculoskeletal symptoms amongst 51 050 adults in Norway. *Eur J Neurol*. 2002;9(5):527-533.
32. Saunders K, Merikangas K, Low NCP, Von Korff M, Kessler RC. Impact of comorbidity on headache-related disability. *Neurology*. 2008;70(7):538-547. doi:10.1212/01.wnl.0000297192.84581.21.
33. Schiffman E, Richard Ohrbach M, Truelove E, et al. Diagnostic criteria for temporomandibular disorders. *J Oral Facial Pain Headache*. 2014;628(10):6-27. doi:10.11607/jop.1151.
34. LeResche L. Epidemiology of Temporomandibular Disorders: Implications for the Investigation of Etiologic Factors. *Crit Rev Oral Biol Med*. 1997;8(3):291-305. doi:10.1177/10454411970080030401.
35. Liu F, Steinkeler A. Epidemiology, diagnosis, and treatment of temporomandibular disorders. *Dent Clin North Am*. 2013. doi:10.1016/j.cden.2013.04.006.
36. Suvinen TI, Reade PC, Kemppainen P, K??n??nen M, Dworkin SF. Review of aetiological concepts of temporomandibular pain disorders: Towards a biopsychosocial model for integration of physical disorder factors with psychological and psychosocial illness impact factors. *Eur J Pain*. 2005. doi:10.1016/j.ejpain.2005.01.012.
37. Dworkin SF, LeResche L. Research diagnostic criteria for temporomandibular disorders: review, criteria, examinations and specifications, critique. *J Craniomandib Disord*. 1992;6(4):301-355.
38. Mohlin B, Kopp S. A clinical study on the relationship between malocclusions, occlusal interferences and mandibular pain and dysfunction. *Swed Dent J*. 1978;2(4):105-112.
39. James R. Major maxillomandibular malrelations and temporomandibular joint pain-dysfunction. *J Prosthet Dent*. 1981;51(5):686-690.
40. Porporatti AL, Costa YM, Conti PCR, Bonjardim LR, Calderon P dos S. Primary headaches interfere with the efficacy of temporomandibular disorders management. *J Appl Oral Sci*. 2015;23(2):129-134. doi:10.1590/1678-775720130557.
41. Dahan H, Shir Y, Nicolau B, Keith D, Allison P. Self-Reported Migraine and Chronic Fatigue Syndrome Are More Prevalent in People with Myofascial vs Nonmyofascial Temporomandibular Disorders. *J oral facial pain headache*. 2016;30(1):7-13. doi:10.11607/ofph.1550.

42. Ichesco E, Quintero A, Clauw DJ, et al. Altered functional connectivity between the insula and the cingulate cortex in patients with temporomandibular disorder: A pilot study. *Headache*. 2012;52(3):441-454. doi:10.1111/j.1526-4610.2011.01998.x.
43. Cady RK. The Convergence Hypothesis. In: *Headache*. ; 2007. doi:10.1111/j.1526-4610.2007.00676.x.
44. Dahan H, Shir Y, Velly A, Allison P. Specific and number of comorbidities are associated with increased levels of temporomandibular pain intensity and duration. *J Headache Pain*. 2011;16. doi:10.1186/s10194-015-0528-2.
45. da Silva Junior AA, Krymchantowski AV, Gomes JBL, et al. Temporomandibular disorders and chronic daily headaches in the community and in specialty care. *Headache*. 2013;53(8):1350-1355. doi:10.1111/head.12130.
46. Speciali JG, Dach F. Temporomandibular dysfunction and headache disorder. *Headache*. 2015;55(S1):72-83. doi:10.1111/head.12515.
47. Franco AL, Fernandes G, Goncalves DAG, Bonafe Dds FSS, Camparis CM. Headache Associated With Temporomandibular Disorders Among Young Brazilian Adolescents. *Clin J Pain*. 2013.
48. Plesh O, Adams S, Gansky S, Plesh O. Temporomandibular Joint and Muscle Disorder (TMJMD) -type pain and Co-morbid Pains in a National US Sample. *J Orofac Pain*. 2011;25(3):190-198.
49. Plesh O, Adams SH, Gansky SA. Self-reported comorbid pains in severe headaches or migraines in a US national sample. *Headache*. 2012. doi:10.1111/j.1526-4610.2012.02155.x.
50. Schiffman EL, Friction JR, Haley DP, Shapiro BL. The Prevalence and Treatment Needs of Subjects with Temporomandibular Disorders. *J Am Dent Assoc*. 1990;120(3):295-303. doi:10.14219/jada.archive.1990.0059.
51. Haley DS, Schiffman E, Baker C, Belgrade M, Haley D. The Comparison of Patients Suffering from Temporo-mandibular Disorders and a General Headache Population. *Headache*. 1993;33:210-213.
52. Schokker RP, Hansson TL, Ansink BJ. Craniomandibular Disorders in Patients with Different Types of Headache. *J Craniomandib Disord*; 447-51. 1990;4:47-51.
53. Conti PCR, Costa YM, D.A. G, Svensson P. Headaches and myofascial temporomandibular disorders: overlapping entities, separate managements? *J Oral Rehabil*. 2016;43(9):702-715. doi:10.1111/joor.12410.
54. Graff-Radford SB, Abbott JJ. Temporomandibular Disorders and Headache. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2016;28(3):335-349. doi:10.1016/j.coms.2016.03.004.

55. Grossi DB, Lipton RB, Bigal, E M. Temporomandibular Disorders and Migraine Chronification. *Curr Pain Headache Reports*. 2009;13:314-318.
56. Munn Z, Moola S, Riitano D, Lisy K. The development of a critical appraisal tool for use in systematic reviews addressing questions of prevalence. *Int J Heal policy Manag*. 2014;3(3):123-128. doi:10.15171/ijhpm.2014.71.
57. Bender SD. Orofacial pain and headache: a review and look at the commonalities. *Curr Pain Headache Rep*. 2014. doi:10.1007/s11916-013-0400-5.
58. Università degli Studi di Genova. Sistema Bibliotecario di Ateneo. <http://biblioteche.unige.it/>.
59. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group TP. Linee guida per il reporting di revisioni sistematiche e meta-analisi : il PRISMA Statement. *Evidence*. 2015;7(6).
60. Munn Z, Moola S, Riitano D, Lisy K. The Joanna Briggs Institute Prevalence Critical Appraisal Tool. *Int J Heal policy Manag*. 2014.
61. Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp. Accessed 13 Aug 2014. 2009:2009. http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.
62. Deeks JJ, Dinnes J, D'Amico R, et al. Evaluating non-randomised intervention studies. *Health Technol Assess*. 2003;7(27):iii-x, 1-173.
63. Wells GA, Shea B, O'Connell D, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. The Ottawa Hospital Research Institute. doi:10.2307/632432.
64. Franco AL, Gonçalves DAG, Castanharo SM, Speciali JG, Bigal ME, Camparis CM. Migraine is the most prevalent primary headache in individuals with temporomandibular disorders. *J Orofac Pain*. 2010;24(3):287-292.
65. Ballegaard V, Thede-Schmidt-Hansen P, Svensson P, Jensen R. Are headache and temporomandibular disorders related? A blinded study. *Cephalalgia*. 2008;28(8):832-841. doi:10.1111/j.1468-2982.2008.01597.x.
66. Gonçalves DAG, Camparis CM, Speciali JG, Franco AL, Castanharo SM, Bigal ME. Temporomandibular Disorders Are Differentially Associated With Headache Diagnoses. *Headache*. 2011;27(7):611-615. doi:10.1097/AJP.0b013e31820e12f5.
67. Fernandes G, Franco AL, Gonçalves DA, Speciali JG, Bigal ME CC. Temporomandibular disorders, sleep bruxism, and primary headaches are mutually associated. *J Orofac Pain*. 2013;27(1):14-20. doi:10.11607/jop.921.

68. Gonçalves MC, Florencio LL, Chaves TC, Speciali JG, Bigal ME, Bevilaqua-Grossi D. Do women with migraine have higher prevalence of temporomandibular disorders? *Brazilian J Phys Ther.* 2013;17(1):64-68. doi:10.1590/S1413-35552012005000054.
69. da Silva AA, Brandão KV, Faleiros BE, et al. Temporomandibular disorders are an important comorbidity of migraine and may be clinically difficult to distinguish them from tension-type headache. *Arq Neuropsiquiatr.* 2014;72(2):99-103. doi:10.1590/0004-282X20130221.
70. Tomaz-morais JF, Lucena LB de S, Mota IA, et al. Temporomandibular disorder is more prevalent among patients with primary headaches in a tertiary outpatient clinic. *Arq Neuropsiquiatr.* 2015;73(11):913-917. doi:10.1590/0004-282X20150145.
71. Florencio LL, Siriani De Oliveira A, Ferreira Carvalho G, et al. Association Between Severity of Temporomandibular Disorders and the Frequency of Headache Attacks in Women With Migraine: A Cross-Sectional Study. 2017. doi:10.1016/j.jmpt.2017.02.006.
72. Lucena LBS de, Kosminsky M, Costa LJ da, GÃ\textthreesuperiores PSA de. Validation of the Portuguese version of the RDC/TMD Axis II questionnaire. *Braz Oral Res.* 2006;20:312-317. http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-83242006000400006&nrm=iso.
73. Fonseca DM, Bonfante G, Valle AL, Freitas SFT. Diagnosis of the craniomandibular disfunction through anamnesis. *Rev Gaúcha Odontol.* 1994;42(1):23-24.
74. Berni KCDS, Dibai-Filho AV, Rodrigues-Bigaton D. Accuracy of the Fonseca anamnestic index in the identification of myogenous temporomandibular disorder in female community cases. *J Bodyw Mov Ther.* 2015;19(3):404-409. doi:10.1016/j.jbmt.2014.08.001.
75. Glaros AG, Urban D, Locke J. Headache and temporomandibular disorders: Evidence for diagnostic and behavioural overlap. *Cephalalgia.* 2007;27(6):542-549. doi:10.1111/j.1468-2982.2007.01325.x.
76. Rasmussen BK. Epidemiology of headache. *Cephalalgia.* 1995;15(1):44-67.
77. Manfredini D, Guarda-Nardini L, Winocur E, Piccotti F, Ahlberg J, Lobbezoo F. Research diagnostic criteria for temporomandibular disorders: A systematic review of axis I epidemiologic findings. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology.* 2011. doi:10.1016/j.tripleo.2011.04.021.
78. Fragoso YD, Helena H, Alves C, Oliveira Garcia S, Finkelsztejn A. Prevalence of parafunctional habits and temporomandibular dysfunction symptoms in patients attending a tertiary headache clinic. *Arq Neuropsiquiatr.* 2010;68(3):377-380.

79. Dando WE, Branch MA, Maye JP. Headache disability in orofacial pain patients. *Headache*. 2006;46(2):322-326. doi:10.1111/j.1526-4610.2006.00345.x.
80. Di Paolo C, D'Urso A, Papi P, et al. Temporomandibular Disorders and Headache: A Retrospective Analysis of 1198 Patients. *Pain Res Manag*. 2017;2017:3203027. doi:10.1155/2017/3203027.
81. Bevilaqua-Grossi D, Lipton RB, Napchan U, Grosberg B, Ashina S, Bigal ME. Temporomandibular disorders and cutaneous allodynia are associated in individuals with migraine. *Cephalalgia*. 2010;30(4):425-432. doi:10.1111/j.1468-2982.2009.01928.x.
82. Tecco S, Crincoli V, Di Bisceglie B, Saccucci M, Macrí M, Polimeni A FF. Signs and symptoms of temporomandibular joint disorders in Caucasian children and adolescents. *Cranio*. 2011;29(1):71-79.
83. Greenspan JD, Slade GD, Bair E, et al. Pain Sensitivity and Autonomic Factors Associated with Development of TMD: the OPPERA Prospective Cohort Study. *J Pain*. 2013;14(12 0):T63-74-6. doi:10.1016/j.jpain.2013.06.007.
84. Graff-Radford SB, Bassiur JP. Temporomandibular disorders and headaches. *Neurol Clin*. 2014. doi:10.1016/j.ncl.2013.11.009.
85. Feinstein AR. THE PRE-THERAPEUTIC CLASSIFICATION OF CO-MORBIDITY IN CHRONIC DISEASE. *J Chronic Dis*. 1970;23(7):455-468.
86. Costa YM, Porporatti AL, Stuginski-Barbosa J, Bonjardim LR, Speciali JG, Conti PCR. Headache attributed to masticatory myofascial pain: Impact on facial pain and pressure pain threshold. *J Oral Rehabil*. 2016;43(3):161-168. doi:10.1111/joor.12357.
87. Gonçalves M DA, Camparis CM, Franco AL, Fernandes G, Speciali JG, Bigal ME. How to investigate and treat: Migraine in patients with temporomandibular disorders. *Curr Pain Headache Rep*. 2012. doi:10.1007/s11916-012-0268-9.
88. Ohrbach R, Fillingim RB, Mulkey F, et al. Clinical findings and pain symptoms as potential risk factors for chronic TMD: descriptive data and empirically identified domains from the OPPERA case-control study. *J Pain*. 2011;12(11 Suppl):T27-45. doi:10.1016/j.jpain.2011.09.001.
89. Schiffman E, Ohrbach R, Truelove E, et al. Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders (DC/TMD) for Clinical and Research Applications: Recommendations of the International RDC/TMD Consortium Network* and Orofacial Pain Special Interest Group†. *J oral facial pain headache*. 2014;28(1):6-27. doi:10.11607/jop.1151.
90. Bennett RM, Goldenberg DL. Fibromyalgia, myofascial pain, tender points and trigger points: splitting or lumping? *Arthritis Res Ther*. 2011;13(3):117. doi:10.1186/ar3357.

91. Ohrbach R, Bair E, Fillingim RB, et al. Clinical orofacial characteristics associated with risk of first-onset TMD: the OPPERA prospective cohort study. *J Pain*. 2013;14(12 Suppl):T33-50. doi:10.1016/j.jpain.2013.07.018.
92. Bender SD. Temporomandibular disorders, facial pain, and headaches. In: *Headache*. ; 2012. doi:10.1111/j.1526-4610.2012.02134.x.
93. Aggarwal VR, McBeth J, Lunt M, Zakrzewska JM, Macfarlane GJ. Development and validation of classification criteria for idiopathic orofacial pain for use in population-based studies. *J Orofac Pain*. 2007;21(3):203-215.
94. Magnusson T, Egermark I, Carlsson GE. A longitudinal epidemiologic study of signs and symptoms of temporomandibular disorders from 15 to 35 years of age. *J Orofac Pain*. 2000;14(4):310-319.
95. Olesen J, Burstein R, Ashina M, Tfelt-Hansen P. Origin of pain in migraine: evidence for peripheral sensitisation. *Lancet Neurol*. 2009;8(7):679-690. doi:10.1016/S1474-4422(09)70090-0.
96. Bendtsen L. Central sensitization in tension-type headache--possible pathophysiological mechanisms. *Cephalalgia*. 2000;20(5):486-508. doi:10.1046/j.1468-2982.2000.00070.x.
97. Cairns BE. Pathophysiology of TMD pain--basic mechanisms and their implications for pharmacotherapy. *J Oral Rehabil*. 2010;37(6):391-410. doi:10.1111/j.1365-2842.2010.02074.x.
98. Charles A. The evolution of a migraine attack - a review of recent evidence. *Headache*. 2013;53(2):413-419. doi:10.1111/head.12026.
99. Welch KM, Nagesh V, Aurora SK, Gelman N. Periaqueductal gray matter dysfunction in migraine: cause or the burden of illness? *Headache*. 2001;41(7):629-637.
100. Latremoliere A, Woolf CJ. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *J Pain*. 2009;10(9):895-926. doi:10.1016/j.jpain.2009.06.012.
101. Woolf CJ. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain*. 2011;152(3 Suppl):S2-15. doi:10.1016/j.pain.2010.09.030.
102. Ossipov MH, Morimura K, Porreca F. Descending pain modulation and chronification of pain. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2014;8(2):143.
103. Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, Julius D. Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell*. 2009;139(2):267-284. doi:10.1016/j.cell.2009.09.028.
104. Sarlani E, Greenspan JD. Evidence for generalized hyperalgesia in temporomandibular disorders patients. *Pain*. 2003;102(3):221-226.

105. Schmidt-Hansen PT, Svensson P, Bendtsen L, Graven-Nielsen T, Bach FW. Increased muscle pain sensitivity in patients with tension-type headache. *Pain*. 2007;129(1-2):113-121. doi:10.1016/j.pain.2006.09.037.
106. Nosedá R, Burstein R. Migraine pathophysiology: Anatomy of the trigeminovascular pathway and associated neurological symptoms, cortical spreading depression, sensitization, and modulation of pain. In: *Pain*. ; 2013. doi:10.1016/j.pain.2013.07.021.
107. Burstein R. Deconstructing migraine headache into peripheral and central sensitization. *Pain*. 2001;89(2-3):107-110.
108. Burstein R, Cutrer MF, Yarnitsky D. The development of cutaneous allodynia during a migraine attack Clinical evidence for the sequential recruitment of spinal and supraspinal nociceptive neurons in migraine. *Brain*. 2000;123:1703-1709.
109. Merrill RL. Central Mechanisms of Orofacial Pain. *Dent Clin North Am*. 2007. doi:10.1016/j.cden.2006.09.010.
110. Giamberardino MA, Tafuri E, Savini A, et al. Contribution of Myofascial Trigger Points to Migraine Symptoms. *J Pain*. 2007. doi:10.1016/j.jpain.2007.06.002.
111. Fernandez-de-Las-Penas C, Simons D, Cuadrado ML, Pareja J. The role of myofascial trigger points in musculoskeletal pain syndromes of the head and neck. *Curr Pain Headache Rep*. 2007;11(5):365-372.
112. Fernández-De-Las-Peñas C, Galán-Del-Río F, Alonso-Blanco C, Jiménez-García R, Arendt-Nielsen L, Svensson P. Referred pain from muscle trigger points in the masticatory and neck-shoulder musculature in women with temporomandibular disorders. *J Pain*. 2010;11(12):1295-1304. doi:10.1016/j.jpain.2010.03.005.
113. Chiarotto A, Clijsen R, Fernandez-De-Las-Penas C, Barbero M. Prevalence of Myofascial Trigger Points in Spinal Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis Presented as an abstract and poster to the World Confederation of Physical Therapy Congress, May 1-4, 2015, Singapore. *Arch Phys Med Rehabil*. 2016;97(2):316-337. doi:10.1016/j.apmr.2015.09.021.
114. Vandenbroucke JP, von Elm E, Altman DG, et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): Explanation and elaboration. *Int J Surg*. 2014. doi:10.1016/j.ijsu.2014.07.014.
115. Lupoli TA, Lockey RF. Temporomandibular dysfunction: an often overlooked cause of chronic headaches. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2007;99(4):314-318. doi:10.1016/S1081-1206(10)60546-7.
116. McMurray CA, Bajwa ZH. The role of extraocular and facial muscle trigger points in cephalalgia. *Curr Pain Headache Rep*. 2008;12(5):350-354.

117. Costa YM, Conti PCR, de Faria FAC, Bonjardim LR. Temporomandibular disorders and painful comorbidities: clinical association and underlying mechanisms. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2016. doi:10.1016/j.oooo.2016.12.005.
118. Perillo L, Femminella B, Farronato D, Baccetti T, Contardo L, Perinetti G. Do malocclusion and Helkimo Index ≥ 5 correlate with body posture? *J Oral Rehabil.* 2011;38(4):242-252. doi:10.1111/j.1365-2842.2010.02156.x.
119. Akhter R, Morita M, Ekuni D, et al. Self-reported aural symptoms, headache and temporomandibular disorders in Japanese young adults. *BMC Musculoskelet Disord.* 2013;14:58. doi:10.1186/1471-2474-14-58.
120. Ohrbach R, Larsson P, List T. The jaw functional limitation scale: development, reliability, and validity of 8-item and 20-item versions. *J Orofac Pain.* 2008;22(3):219-230.
121. Costa YM, Porporatti AL, Calderon PDS, Conti PCR, Bonjardim LR. Can palpation-induced muscle pain pattern contribute to the differential diagnosis among temporomandibular disorders, primary headaches phenotypes and possible bruxism? *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2016;21(1):e59-e65. doi:10.4317/medoral.20826.
122. Branco LP, Santis TO, Alfaya TA, Godoy CHL, Fragoso YD, Bussadori SK. Association between headache and temporomandibular joint disorders in children and adolescents. *J Oral Sci.* 2013;55(1):39-43.
123. Ungari C, Quarato D, Gennaro P, et al. A retrospective analysis of the headache associated with temporomandibular joint disorder. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2012;16(13):1878-1881.
124. List T, John MT, Ohrbach R, Schiffman EL, Truelove EL, Anderson GC. Influence of Temple Headache Frequency on Physical Functioning and Emotional Functioning in Subjects with Temporomandibular Disorder Pain. *J Orofac Pain.* 2012;26(2):83-90.
125. Yekkalam N, Wanman A. Prevalence of signs and symptoms indicative of temporomandibular disorders and headaches in 35-, 50-, 65- and 75-year-olds living in Vasterbotten, Sweden. *Acta Odontol Scand.* 2014;72(6):458-465. doi:10.3109/00016357.2013.860620.
126. Anastassaki Kohler A, Hugoson A, Magnusson T. Prevalence of symptoms indicative of temporomandibular disorders in adults: cross-sectional epidemiological investigations covering two decades. *Acta Odontol Scand.* 2012;70(3):213-223. doi:10.3109/00016357.2011.634832.
127. Giamberardino MA, Tafuri E, Savini A, et al. Contribution of myofascial trigger points to migraine symptoms. *J Pain.* 2007;8(11):869-878. doi:10.1016/j.jpain.2007.06.002.

128. Plesh O, Adams SH, Gansky SA. Temporomandibular joint and muscle disorder-type pain and comorbid pains in a national US sample. *J Orofac Pain*. 2011;25(3):190-198.
129. Lipton RB, Dodick D, Sadovsky R, et al. A self-administered screener for migraine in primary care: The ID Migraine validation study. *Neurology*. 2003;61(3):375-382.
130. Dworkin RH, Turk DC, Farrar JT, et al. Core outcome measures for chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *Pain*. 2005;113(1-2):9-19. doi:10.1016/j.pain.2004.09.012.
131. Aicher B, Peil H, Peil B, Diener H-C. Pain measurement: Visual Analogue Scale (VAS) and Verbal Rating Scale (VRS) in clinical trials with OTC analgesics in headache. *Cephalalgia*. 2012;32(3):185-197. doi:10.1177/03331024111430856.
132. Von Korff M, Dworkin SF, Le Resche L, Kruger A. An epidemiologic comparison of pain complaints. *Pain*. 1988;32(2):173-183.
133. Karibe H, Goddard G, Shimazu K, Kato Y, Warita-Naoi S, Kawakami T. Comparison of self-reported pain intensity, sleeping difficulty, and treatment outcomes of patients with myofascial temporomandibular disorders by age group: a prospective outcome study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2014;15. doi:10.1186/1471-2474-15-423.
134. Ozkan NC, Ozkan F. The relationship of temporomandibular disorders with headaches: a retrospective analysis. *Agri*. 2011;23(1):13-17.
135. Progiante P, Pattussi M, Lawrence H, Goya S, Grossi P, Grossi M. Prevalence of Temporomandibular Disorders in an Adult Brazilian Community Population Using the Research Diagnostic Criteria (Axes I and II) for Temporomandibular Disorders (The Maringá Study). *Int J Prosthodont*. 2015;28(6):600-609. doi:10.11607/ijp.4026.
136. Al-Harthy M, Michelotti A, List T, Ohrbach R. Influence of culture on pain comorbidity in women with and without temporomandibular disorder-pain. *J Oral Rehabil*. 2017;44(6):415-425. doi:10.1111/joor.12499.
137. Visscher CM, Ligthart L, Schuller AA, et al. Comorbid disorders and sociodemographic variables in temporomandibular pain in the general Dutch population. *J oral facial pain headache*. 2015;29(1):51-59.
138. Bavia PF, Muller CV, Meirelles L, Vilanova LSR, Silva R dos S. Is migraine a complicating factor for evidence-based therapy for masticatory myofascial pain? A case-control study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2013;116(6):698-701. doi:10.1016/j.oooo.2013.06.033.
139. Hoffmann RG, Kotchen JM, Kotchen TA, Cowley T, Dasgupta M, Cowley AWJ. Temporomandibular disorders and associated clinical comorbidities. *Clin J Pain*. 2011;27(3):268-274. doi:10.1097/AJP.0b013e31820215f5.

140. Didier HA, Marchetti A, Marchetti C, et al. Study of parafunctions in patients with chronic migraine. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol*. 2014;35 Suppl 1:199-202. doi:10.1007/s10072-014-1770-0.
141. Gillborg S, Akerman S, Lundegren N, Ekberg EC. Temporomandibular Disorder Pain and Related Factors in an Adult Population: A Cross-Sectional Study in Southern Sweden. *J oral facial pain headache*. 2017;31(1):37-45.
142. Mongini F, Ciccone G, Ibertis F, Negro C. Personality characteristics and accompanying symptoms in temporomandibular joint dysfunction, headache, and facial pain. *J Orofac Pain*. 2000;14(1):52-58.
143. Mello C-E-B, Oliveira J-L-G, Jesus A-C-F, et al. Temporomandibular disorders in headache patients. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal Nov Med Oral Patol Oral Cir Bucal Nov Med Oral S L CIF B Med Oral Patol Oral Cir Bucal Nov*. 2012;1171717(16):1042-1046. doi:10.4317/medoral.18007.
144. Anderson GC, John MT, Ohrbach R, et al. Influence of headache frequency on clinical signs and symptoms of TMD in subjects with temple headache and TMD pain. *Pain*. 2011. doi:10.1016/j.pain.2010.11.007.
145. De-Pedro-Herráez M, Mesa-Jiménez J, Fernández-de-las-Peñas C, De-la-Hoz-Aizpurua J-L. Myogenic temporomandibular disorders: Clinical systemic comorbidities in a female population sample. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2016;21(6):e784-92. doi:10.4317/medoral.21249.
146. Karibe H, Shimazu K, Okamoto A, Kawakami T, Kato Y, Warita-Naoi S. Prevalence and association of self-reported anxiety, pain, and oral parafunctional habits with temporomandibular disorders in Japanese children and adolescents: a cross-sectional survey. *BMC Oral Health*. 2015;15:8. doi:10.1186/1472-6831-15-8.
147. Tuuliainen L, Sipila K, Maki P, Kononen M, Suominen AL. Association Between Clinical Signs of Temporomandibular Disorders and Psychological Distress Among an Adult Finnish Population. *J oral facial pain headache*. 2015;29(4):370-377.
148. Rantala MAI, Ahlberg J, Suvinen TI, et al. Temporomandibular joint related painless symptoms, orofacial pain, neck pain, headache, and psychosocial factors among non-patients. *Acta Odontol Scand*. 2003;61(4):217-222.
149. Zenkevich AS, Filatova EG, Latysheva N V. [Migraine and temporomandibular joint dysfunction: mechanisms of comorbidity]. *Zhurnal Nevrol i psikiatrii Im SS Korsakova*. 2015;115(10):33-38.
150. Jiang T, Li J, Zhang Z. [A primary research on the concomitant symptoms of temporomandibular joint pain]. *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi*. 2005;40(3):219-222.
151. Palla S. [Headache and teeth]. *Ther Umsch*. 1997;54(2):87-93.

152. Durko A, Karolakowska W. [Evaluation of the status of the stomatognathic system in patients with idiopathic headaches]. *Neurol Neurochir Pol.* 1991;25(2):181-188.
153. Lauriti L, Motta LJ, Silva PF da C, et al. Are occlusal characteristics, headache, parafunctional habits and clicking sounds associated with the signs and symptoms of temporomandibular disorder in adolescents? *J Phys Ther Sci.* 2013;25(10):1331-1334. doi:10.1589/jpts.25.1331.
154. Nilsson I-M, List T, Drangsholt M. Headache and co-morbid pains associated with TMD pain in adolescents. *J Dent Res.* 2013;92(9):802-807. doi:10.1177/0022034513496255.
155. Hasegawa TKJ, Matthews MJ, Harper R. "Headache/orofacial pain diagnostic dilemma". *Tex Dent J.* 1996;113(6):71-74.
156. Flaherty TJ. The cyclic nature of TMD, the headache patient, and the functional treatment rationale. *Funct Orthod.* 1994;11(1):36-39.

8. APPENDICE

Tabella 1	
Classificazione ICHD-III beta ¹⁶ . Cefalee.	
Primarie	Emicrania
	Cefalea di tipo tensivo
	Cefalea a grappolo e altre cefalee autonomico-trigeminali
	Altre cefalee primarie
Secondarie	Cefalea attribuita a traumatismo cranico e/o cervicale
	Cefalea attribuita a disturbi vascolari cranici o cervicali
	Cefalea attribuita a patologie intracraniche non vascolari
	Cefalea attribuita all'uso di una sostanza o alla sua sospensione
	Cefalea attribuita ad infezione
	Cefalea attribuita a disturbo dell'omeostasi
	Cefalea o dolori facciali attribuiti a disturbi di cranio, collo, occhi, orecchie, naso, seni paranasali, denti, bocca o altre strutture facciali o craniche
	Cefalea attribuita a disturbo psichiatrico
	Neuropatie dolorose craniche e altri dolori facciali
Altri disturbi cefalalgici	

Tabella 2	
Classificazione ICHD-III beta¹⁶. Emicrania senza aura: criteri diagnostici	
Disturbo cefalalgico ricorrente con attacchi della durata di 4-72 ore. Gli attacchi sono tipicamente caratterizzati da dolore pulsante a localizzazione unilaterale, di intensità media o forte, peggiorato da attività fisica di routine e associato a nausea e/o fotofobia e fonofobia.	
A	Almeno 5 attacchi ¹ che soddisfino i criteri B-D
B	La cefalea dura 4-72 ore (non trattata o trattata senza successo)
C	La cefalea presenta almeno due delle seguenti caratteristiche: <ol style="list-style-type: none"> 1. localizzazione unilaterale 2. tipo pulsante 3. dolore con intensità media o forte 4. aggravata da o che limiti le attività fisiche di routine (per es., camminare, salire le scale)
D	Alla cefalea si associa almeno una delle seguenti condizioni: <ol style="list-style-type: none"> 1. presenza di nausea e/o vomito 2. presenza di fotofobia e fonofobia
E	Non attribuita ad altra condizione o patologia

Tabella 3	
Classificazione ICHD-III beta¹⁶. Cefalea o dolori facciali attribuiti a disturbi dell'articolazione temporo-mandibolare (ATM): criteri diagnostici	
A	Dolore ricorrente localizzato a una o più regioni della testa o della faccia e che soddisfi i criteri C e D
B	Segni radiografici, alla risonanza magnetica e/o alla scintigrafia ossea di patologia dell'ATM
C	Evidenze che il dolore possa essere attribuito a disturbo dell'ATM, basate sulla presenza di almeno uno dei seguenti criteri: <ol style="list-style-type: none"> 1. il dolore è scatenato da movimenti della mandibola e/o dalla masticazione di cibo duro 2. limitazione o difetti dell'apertura della bocca 3. rumori a carico di una o entrambe le ATM durante i movimenti della mandibola 4. dolorabilità alla pressione della capsula articolare di una o entrambe le ATM
D	La cefalea si risolve entro 3 mesi dal trattamento efficace del disturbo a carico dell'ATM e non si ripresenta

Tabella 4	
Classificazione DC-TMD³³. Cefalea secondaria a TMD: criteri diagnostici	
Cefalea riferita nella zona delle tempie secondaria a sintomi di TMD, influenzata dal movimento della mandibola, da funzioni o da parafunzioni orali: la riproduzione della cefalea si verifica durante i test di provocazione del sistema masticatorio.	
Anamnesi	Positiva per entrambi i seguenti sintomi: <ol style="list-style-type: none"> 1. presenza di cefalea nella zona delle tempie (negli ultimi 30gg); E 2. la cefalea si modifica con il movimento della mandibola, con funzioni o con parafunzioni orali.
Esame diagnostico	Positiva per entrambi i seguenti sintomi: <ol style="list-style-type: none"> 1. conferma della localizzazione della cefalea nella zona del/i muscolo/i temporale/i; E 2. il paziente riferisce la comparsa della cefalea "familiare" con almeno uno dei seguenti test di provocazione: <ol style="list-style-type: none"> a. palpazione del/i muscolo/i temporale/i; O b. massima apertura (assistita o meno), deviazione laterale, protrusione.
Commenti	La cefalea non è attribuita ad altra diagnosi.
Note	Dev'essere presente una diagnosi di sintomi legati ai TMD (mialgia o artralgia dell'ATM) e dev'essere stabilita utilizzando criteri diagnostici validati.

Tabella 5	
Classificazione DC-TMD³³. TMD di origine miofasciale: criteri diagnostici	
Dolore di origine muscolare come descritto per la mialgia (influenzato dal movimento della mandibola, da funzioni o da parafunzioni orali e la cui riproduzione si verifica durante i test di provocazione dei muscoli masticatori) in cui il sintomo si diffonde oltre il sito della palpazione ma all'interno del confine del muscolo (durante l'utilizzo del protocollo di esame miofasciale).	
Anamnesi	Positiva per entrambi i seguenti sintomi: <ol style="list-style-type: none"> 1. dolore a livello della mandibola, nella zona temporale, all'orecchio o anteriormente all'orecchio (negli ultimi 30gg); E 2. il dolore si modifica con il movimento della mandibola, con funzioni o con parafunzioni orali.
Esame diagnostico	Positiva per tutti i seguenti sintomi: <ol style="list-style-type: none"> 1. conferma della localizzazione del dolore nella zona del/i muscolo/i temporale o massetere; E 2. il paziente riferisce la comparsa del dolore "familiare" attraverso la palpazione del/i muscolo/i temporale o massetere; E 3. il dolore si diffonde oltre il sito della palpazione ma all'interno del confine del muscolo.
Commenti	Il dolore non è meglio identificato da altra diagnosi. Altri muscoli masticatori possono essere esaminati in base alle circostanze cliniche.

Tabella 6	
Stringa MedLine via PubMed	
#	Key words
#1	"migraine without aura" OR migrain* OR migraine[MeSH] OR migraine disorder[MeSH] OR "migraine disorder" OR migraine without aura[MeSH] OR hemicrania OR "hemicranial headache" OR headach* OR "Headache"[Mesh] OR "Headache Disorders, Primary"[Mesh] OR "primary headache disorder" OR cephalalgi* OR cephalgi* OR "Trigeminal Autonomic Cephalalgias"[Mesh]
#2	"temporomandibular disorder" OR "temporomandibular dysfunction" OR "temporomandibular dysfunction syndrome" OR "temporomandibular joint disease" OR "temporomandibular joint dysfunction" OR "temporomandibular joint disorder" OR TMJD OR "temporomandibular joint dysfunction syndrome" OR "temporomandibular joint pain" OR "TMJ disease" OR "TMJ syndrome" OR "craniomandibular pain" OR "masticatory muscle disorders" OR "masticatory muscle pain" OR "myofascial pain syndrome" OR "myofascial pain dysfunction" OR "myofascial pain" OR "Myofascial Trigger Point Pain" OR "Trigger Point Pain"
#3	#1 AND #2
#4	"complications"[Subheading] OR comorbidit* OR multimorbidit* OR coexisten* OR overlap condition OR overlap disease OR overlap syndrome OR interaction OR prevalence OR epidemiology OR currency OR pervasiveness
#5	#3 AND #4
	((migrain* OR migraine[MeSH] OR migraine disorder[MeSH] OR "migraine disorder" OR migraine without aura[MeSH] OR "migraine without aura" OR hemicrania OR "hemicranial headache" OR headach* OR "Headache"[Mesh] OR "Headache Disorders, Primary"[Mesh] OR "primary headache disorder" OR cephalalgi* OR cephalgi* OR "Trigeminal Autonomic Cephalalgias"[Mesh]) AND ("temporomandibular disorder" OR "temporomandibular dysfunction" OR "temporomandibular dysfunction syndrome" OR "temporomandibular joint disease" OR "temporomandibular joint dysfunction" OR "temporomandibular joint disorder" OR TMJD OR "temporomandibular joint dysfunction syndrome" OR "temporomandibular joint pain" OR "TMJ disease" OR "TMJ syndrome" OR "craniomandibular pain" OR "masticatory muscle disorders" OR "masticatory muscle pain" OR ("myofascial pain syndrome" OR "myofascial pain dysfunction" OR "myofascial pain" OR "Myofascial Trigger Point Pain" OR "Trigger Point Pain")) AND ("complications"[Subheading] OR comorbidit* OR multimorbidit* OR coexisten* OR "overlap condition" OR "overlap disease" OR "overlap syndrome" OR interaction OR prevalence OR epidemiology OR currency OR pervasiveness))

Tabella 7	
Stringa Cochrane	
#	Keywords
#1	headache* or migrain* or cephalgi* or cephalalgi*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
	#9 temporomandibular disorders:ti,ab,kw (Word variations have been searched) #10 temporomandibular dysfunction:ti,ab,kw (Word variations have been searched) #11 temporomandibular dysfunction syndrome:ti,ab,kw (Word variations have been searched) #12 temporomandibular joint disease:ti,ab,kw (Word variations have been searched) #13 temporomandibular joint dysfunction:ti,ab,kw (Word variations have been searched) #14 temporomandibular joint disorder:ti,ab,kw (Word variations have been searched) #15 temporomandibular joint dysfunction syndrome:ti,ab,kw (Word variations have been searched) #16 temporomandibular joint pain:ti,ab,kw (Word variations have been searched) #17 TMJ disease:ti,ab,kw (Word variations have been searched) #18 TMJ syndrome:ti,ab,kw (Word variations have been searched) #19 craniomandibular pain:ti,ab,kw (Word variations have been searched) #20 masticatory muscle disorders:ti,ab,kw (Word variations have been searched) #21 masticatory muscle pain:ti,ab,kw (Word variations have been searched) #22 orofacial pain:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#23	#9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22
	#24 myofascial pain syndrome:ti,ab,kw (Word variations have been searched) #25 myofascial pain dysfunction:ti,ab,kw (Word variations have been searched) #26 myofascial pain:ti,ab,kw (Word variations have been searched) #27 Myofascial Trigger Point Pain:ti,ab,kw (Word variations have been searched) #28 Trigger Point Pain:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#29	#24 or #25 or #26 or #27 or #28
#30	#23 OR #29
	#31 comorbidit*:ti,ab,kw (Word variations have been searched) #32 multimorbidit*:ti,ab,kw (Word variations have been searched) #33 coexisten*:ti,ab,kw (Word variations have been searched) #34 overlap condition:ti,ab,kw (Word variations have been searched) #35 overlap disease:ti,ab,kw (Word variations have been searched) #36 overlap syndrome:ti,ab,kw (Word variations have been searched) #37 complication:ti,ab,kw (Word variations have been searched) #38 interaction:ti,ab,kw (Word variations have been searched) #39 prevalence:ti,ab,kw (Word variations have been searched) #40 epidemiology:ti,ab,kw (Word variations have been searched) #41 currency:ti,ab,kw (Word variations have been searched) #42 pervasiveness:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#38	#31 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36 or #37 or #38 or #39 or #40 or #41 or #42
#39	#1 and #30
#40	#38 and #39

Tabella 8	
Prevalence Critical Appraisal Tool ⁵⁶ Studi cross-sectional	
I 10 criteri utilizzati per valutare la qualità metodologica degli studi che riportano dati di prevalenza sono descritti di seguito. Ad ogni domanda si può rispondere con: Si , No , Poco chiaro o Non applicabile	
1	Il campione selezionato è rappresentativo della popolazione target?
2	I partecipanti allo studio sono stati reclutati in modo appropriato?
3	La dimensione del campione è adeguata?
4	L' impostazione e gli argomenti dello studio sono stati descritti in dettaglio?
5	L'analisi dei dati è stata condotta con una sufficiente copertura del campione individuato?
6	Sono stati utilizzati criteri standardizzati per la misurazione della condizione?
7	La condizione clinica è stata misurata in modo affidabile?
8	E' stata utilizzata un'analisi statistica appropriata?
9	Sono stati individuati e valutati i fattori confondenti e le differenze nei sottogruppi?
10	Sono state identificate sottopopolazioni usando criteri oggettivi?

Tabella 9		
Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale ⁶¹		
Studi caso-controllo		
Ad ogni studio può essere assegnato un massimo di una stella per ogni elemento numerato all'interno delle categorie Selezione ed Esposizione. Possono essere assegnate massimo due stelle per la categoria Comparabilità.		
Selezione	1) La definizione dei casi è adeguata?	a) sì, attraverso verifica indipendente ★
		b) sì, per esempio attraverso linkage record ¹ o sulla base di test di autovalutazione
		c) nessuna descrizione
	2) Rappresentatività dei casi	a) serie rappresentative di casi ★
		b) potenziale bias di selezione o non dichiarato
	3) Selezione dei controlli	a) controlli da popolazione aperta ★
		b) controlli ospedalieri
		c) nessuna descrizione
4) Definizione dei controlli	a) nessuna storia di malattia (endpoint) ★	
	b) nessuna descrizione della fonte	
Comparabilità	1) Comparabilità dei casi e dei controlli	a) La comparabilità è basata sull'analisi del fattore (Selezionare il fattore più importante.) ★
		b) Qualsiasi ulteriore fattore di comparabilità dichiarato ★ (Questo criterio potrebbe essere modificato per indicare il controllo specifico per un secondo fattore importante.)
Esposizione	1) Accertamento dell'esposizione	a) record di sicurezza (ad esempio record chirurgici) ★
		b) intervista strutturata in cieco del caso/controllo ★
		c) intervista senza cieco del caso/controllo
		d) rapporto autovalutazione o cartella clinica unica
		e) nessuna descrizione
	2) Stesso metodo di accertamento per casi e controlli	a) sì ★
		b) no
	3) Tasso di non-risposta	a) tasso uguale per entrambi i gruppi ★
		b) descrizione dei non rispondenti
c) valutazione diversa e nessuna designazione		

¹ Il *record-linkage* è lo strumento di elezione per l'integrazione delle informazioni provenienti da fonti di dati diverse. Il *record-linkage* tra i sistemi informativi sanitari permette la ricostruzione del percorso assistenziale e della storia clinica del paziente, strumenti essenziali per una corretta valutazione comparativa dell'efficacia, appropriatezza ed equità delle cure erogate e delle prestazioni fornite. Valutazione comparativa di esito degli interventi sanitari. *Epidemiol Prev* 2011; 35(2) suppl 1:1-80 <http://www.epiprev.it/esiti2011/capitolo-36>

Tabella 15		
Studi esclusi		
Motivazione	N	Dettagli
Studi che non riportavano dati di prevalenza	140	
Revisioni narrative	8	Graff-Radford, 2016 ⁵⁴ ; Conti, 2016 ⁵³ ; Lupoli, 2007 ¹¹⁵ ; McMurray, 2008 ¹¹⁶ ; Speciali, 2015 ⁴⁶ ; Bender, 2014 ⁵⁷ ; Costa, 2016 ¹¹⁷ ; Grossi, 2009 ⁵⁵
Utilizzo di protocolli diagnostici diversi da RDC-TMD dell' per i TMDs (American Academy of Orofacial Pain ² , Helkimo index ¹¹⁸ , questionari autosomministrati ¹¹⁹ , esami strumentali, Jaw Functional Limitation Scale ¹²⁰ , protocollo non meglio specificato)	11	Costa, 2016 ¹²¹ ; Branco, 2013 ¹²² ; Akhter, 2013 ¹¹⁹ ; Ungari, 2012 ¹²³ ; List, 2012 ¹²⁴ ; Gonçalves DA, 2010 ¹⁷ ; Ciancaglini, 2001 ¹² ; Yekkalam, 2014 ¹²⁵ ; Anastassaki, 2012 ¹²⁶ ; Giamberardino, 2007 ¹²⁷ ; Plesh, 2011 ¹²⁸
Utilizzo di protocolli diagnostici diversi dall'ICHD per le cefalee primarie (ID Migraine ¹²⁹ , questionari autosomministrati ¹³⁰ , four-point Verbal Rating Scale ¹³¹ , Comorbid Pain Conditions Questionnaire ¹³² , protocollo non meglio specificato)	11	Dahan, 2011 ⁴⁴ ; Karibe, 2014a ¹³³ ; Miller, 2014 ¹³¹ ; Ozkan, 2011 ¹³⁴ ; Progiante, 2015 ¹³⁵ ; Dahan, 2016 ⁴¹ ; Al-Harthy, 2017 ¹³⁶ ; Visscher, 2015 ¹³⁷ ; Karibe, 2014b ¹³³ ; Bavia, 2013 ¹³⁸ ; Hoffmann, 2011 ¹³⁹
Forme di TMD di origine non miofasciale	4	Didier, 2014 ¹⁴⁰ ; Gillborg, 2017 ¹⁴¹ ; Mongini, 2000 ¹⁴² ;
Assenza di analisi di sottogruppo: soggetti con cefalea in cui non veniva specificato se soffrivano di emicrania	2	Glaros, 2007 ⁷⁵ ; Mello, 2012 ¹⁴³
Forme di cefalea diverse dall'emicrania	5	Anderson, 2011 ¹⁴⁴ ; de Pedro-Herràez, 2016 ¹⁴⁵ ; Karibe, 2015 ¹⁴⁶ ; Tuuliainen, 2015 ¹⁴⁷ ; Rantala, 2003 ¹⁴⁸
Pubblicazione in lingua diversa dall'inglese	4	Zenkevich, 2015 ¹⁴⁹ ; Jiang, 2005 ¹⁵⁰ ; Palla, 1997 ¹⁵¹ ; Durko, 1991 ¹⁵²
Popolazione con soggetti di età < 18aa	3	Lauriti, 2013 ¹⁵³ ; Nilsson, 2013 ¹⁵⁴ ; Karibe, 2010 ¹³³
Studi di cui non è stato possibile recuperare il full-text	2	Hasegawa, 1996 ¹⁵⁵ ; Flatherty, 1994 ¹⁵⁶