



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. 2016/2017

Campus Universitario di Savona

"Efficacia della terapia manuale nelle cefalee rispetto alla usual care in termini di qualità della vita: revisione sistematica della letteratura e meta-analisi"

Candidato:

Dott. FT

Marco Rafanelli

Relatore:

Dott. FT, OMT

Luca Falsiroli Maistrello

INDICE

ABSTRACT.....	1
1. INTRODUZIONE	3
1.1. Classificazione delle cefalee primarie	3
1.1.1 Emicrania.....	3
1.1.2 Cefalea di Tipo Tensivo.....	4
1.1.3 Cefalea Cervicogenica.....	5
1.2 Trattamento delle cefalee.....	6
1.2.1 Usual care	6
1.2.2 Terapia manuale	7
1.3 La misura Qualità della vita (QoL).....	8
1.4 Scopo della revisione.....	10
2. METODI.....	11
2.1 Criteri e strategie di ricerca.....	11
2.2 Parole chiave.....	12
2.3 Criteri di inclusione	13
2.4 Criteri di esclusione.....	13
2.5 Estrazione dei dati.....	13
2.6 Analisi e Sintesi dei risultati.....	13
2.7 Qualità metodologica degli studi.....	14
3. RISULTATI.....	16
3.1 Articoli inclusi.....	16
3.2 Caratteristiche degli studi inclusi.....	17

3.3	Trattamento e sedute.....	17
3.4	Rischio di bias	21
3.5	Outcome QoL degli studi.....	22
3.6	Sintesi dei risultati.....	23
3.6	Risultati scala HIT-6.....	23
3.6.1.1	Manual Therapy vs Usual care (run-out) HIT-6.....	23
3.6.1.2	Manual Therapy vs Usual care (follow-up) HIT-6.....	24
3.6.2	Risultati scala HDI.....	24
3.6.2.1	Manual Therapy vs Usual care (run-out) HDI.....	24
3.6.2.3	Manual Therapy vs Usual care (follow-up) HDI.....	24
3.6.3	Risultati scale SF-12 e SF-36.....	24
3.6.3.1	Scala SF-36.....	25
3.6.3.2	Scala SF-12.....	25
4.	DISCUSSIONE.....	36
5.	LIMITAZIONI.....	38
6.	CONCLUSIONI.....	38
	Bibliografia.....	39

ABSTRACT

Background: La cefalea è una delle problematiche più comuni riscontrate nella popolazione e rappresenta un problema sanitario che ha un grande impatto sulla qualità della vita delle persone. In letteratura si trovano svariati approcci terapeutici mirati al trattamento delle cefalee: trattamenti farmacologici, terapie cognitive, di rilassamento e bio-feedback ecc. Anche la terapia manuale si sta diffondendo come trattamento delle cefalee, al fine di limitare l'utilizzo di farmaci in pazienti che presentano alti gradi di cronicità.

Obiettivo: Lo scopo del lavoro è quello di condurre una revisione sistematica della letteratura per valutare l'efficacia del trattamento manuale delle cefalee più diffuse nella popolazione (cefalea di tipo tensivo *TTH*, emicrania *MH* e cervicogenica *CGH*) rispetto alla *usual care* farmacologica in termini di impatto sulla qualità della vita.

Metodi: La ricerca è stata effettuata su MEDLINE e PEDro, sono stati inclusi studi randomizzati controllati (RCT) che comparavano trattamenti di terapia manuale rispetto alla *usual care* mediante farmaco. Come misura di *Outcome* è stata considerata la misura della qualità della vita mediante le principali scale validate (*HDI*, *HIT-6*, *SF-12*, *SF-36*). La qualità metodologica degli studi inclusi è stata valutata mediante la Cochrane Risk of Bias (RoB); per valutare il livello generale di evidenza è stato utilizzato il *Grading of recommendations, assessment, development, and evaluation* (GRADE).

Risultati: Sono stati inclusi nella revisione nove studi, di cui sei hanno riguardato il *TTH*, uno il *CGH* e due il *MH*. Sei studi sono stati inclusi nella meta-analisi che ha riguardato le scale *HIT-6* e *HDI* nel *TTH* e il *MH*. L'analisi dell'*HDI* ha dato risultati significativi sia al *run-out* (MD -4.78; 95% CI da -9.12 a -0.45) che al *follow-up* (MD -6.13; 95% CI da -11.46 a -0.80); l'analisi dell'*HIT-6* ha mostrato risultati non significativi sia al *run-out* (MD 0.10; 95% CI da -2.01 a 2.22) che al *follow-up* (MD -0.54; 95% CI da -2.38 a 1.29).

Dei tre studi non inclusi nella meta-analisi per mancanza di dati, due studi hanno utilizzato l'SF-36 mostrando risultati statisticamente significativi nel gruppo trattamento rispetto alla *usual care*, uno studio ha utilizzato come misura di *outcome* l'SF-12 mostrando un miglioramento significativo nei tre gruppi di trattamento al *follow-up* ed in particolare nell'item di "*physical functioning*" (P= 0,02) e "*role-emotional*" (P= 0,042).

Conclusioni: Il trattamento manuale delle cefalee (*TTH*, *MH* e *CGH*) apporterebbe miglioramenti significativi nella qualità della vita dei pazienti rispetto alla *usual care* da quanto emerge dall'analisi dell'HDI ma non dell'HIT-6 e dai risultati emersi dagli studi non inclusi nella meta-analisi che utilizzavano l'SF-36 e SF-12.

La qualità dell'evidenza risultava molta bassa secondo l'approccio GRADE per la presenza di pochi studi, alto RoB e discrepanza dei risultati.

Keywords: *headache, tension-type headache, migraine, cervicogenic headache, manual therapy, usual care, quality of life.*

1. INTRODUZIONE

La cefalea, intesa come una sensazione dolorosa a carico di una qualsiasi parte della testa o del collo e che può costituire un sintomo di diverse patologie [1], è una delle problematiche più comuni riscontrate nella pratica medica e rappresenta un problema sanitario che implica importanti conseguenze individuali e sociali. Oltre a influenzare la *Qualità della vita (QoL)* determina un notevole impatto socioeconomico a causa della sua tendenza a divenire cronica, con un incremento delle spese dirette e indirette legate alla diminuzione dell'efficienza sul lavoro e all'aumento dei giorni lavorativi persi [2,3].

1.1 Classificazione delle cefalee

L' *International Classification of Headache Disorders (IHS)*, nella sua ultima edizione (ICHD-3) classifica e suddivide le cefalee in due categorie principali: primarie (non causate da alterazioni strutturali, tossiche, metaboliche o da infezioni), e secondarie [4]. Tra le cefalee più comuni rientrano la Cefalea Muscolo Tensiva (*Tension Type Headache - TTH*) che rappresenta la forma più diffusa e di maggior interesse sanitario (il 47% delle cefalee presenti nella popolazione mondiale [5]), l'Emicrania (*Migraine Headache - MH*) che colpisce il 3% della popolazione mondiale in maniera cronica [6] e la cefalea Cervicogenica (*Cervicogenic Headache - CGH*) che è molto spesso associata a disfunzioni muscoloscheletriche cervicali [7-8] e viene definita come "una cefalea causata da disordini del tratto cervicale e delle sue componenti osso, disco e/o componenti dei tessuti molli di solito accompagnata da dolore al collo" [9].

1.1.1 Emicrania

L' Emicrania è una cefalea piuttosto diffusa, con alta prevalenza ed elevati impatti socio-economici e personali; nel *Global Burden of Disease Study 2015 (GBD2015)*, è stata classificata al terzo posto tra le cause di disabilità in tutto il mondo sia negli uomini che nelle donne di età inferiore ai 50 anni. In Europa, ne è affetta il 15% della popolazione (7% uomini, 18% donne) causando problemi sul piano lavorativo [10]. L'emicrania ha un grande impatto sulla qualità della vita delle persone affette; in un lavoro caso-controllo

su 400 soggetti, Lipton et al. rilevavano in Inghilterra una riduzione significativa del punteggio in sette dei nove domini dello *Short Form-36 (SF-36)* in persone con emicrania [11].

Si distinguono due tipi principali di emicrania:

- *emicrania senza aura*: caratterizzata da mal di testa che si manifesta in attacchi della durata di 4-72 ore. Le caratteristiche tipiche sono la localizzazione unilaterale, la qualità pulsante, l'intensità moderata o grave, l'aggravarsi con l'attività fisica di routine e l'associazione con nausea e/o fotofobia e fonofobia;
- *emicrania con aura*: caratterizzata principalmente da sintomi neurologici focali transitori che di solito precedono o talvolta accompagnano il mal di testa.

Quando il disturbo perdura per un tempo maggiore o uguale a 15 giorni per mese per oltre 3 mesi viene definita *Cronica (CMH)*.

La fisiopatologia della *MH* è complessa e può comportare l'attivazione di strutture subcorticali come il mesencefalo e il ponte [12,13] e il sistema trigemino-vascolare [14].

Recenti ricerche hanno anche stabilito il primo fattore di rischio genetico per *MH* [15].

1.1.2 Cefalea di Tipo Tensivo

Rappresenta la cefalea più diffusa e di maggior interesse sanitario; comporta un dolore bilaterale di tipo compressivo o stringente, di intensità da lieve a moderata, che non si aggrava con l'attività fisica. Non si presenta con nausea o vomito ma può presentarsi con fono-fobia oppure foto-fobia. L'attacco può durare da 30 minuti a 7 giorni.

A seconda della frequenza degli attacchi, la *TTH* viene definita:

- *Infrequente episodica*: minimo 10 episodi che perdurano per meno di 1 giorno al mese.
- *Frequente episodica*: minimo 10 episodi che perdurano per un tempo variabile da 1 a 15 giorni al mese per un massimo di 3 mesi.
- *Cronica*: il disturbo perdura per un tempo maggiore o uguale a 15 giorni al mese per oltre 3 mesi.

Comprensibilmente, la *TTH* influenza la qualità della vita, compresa la produttività nel lavoro e le attività quotidiane della famiglia, la vita sociale e le attività del tempo libero [16]. Stress e spasmi dei muscoli peri-cranici potrebbero svolgere un ruolo importante nella fisiopatologia di questo disturbo [17]. Questi fattori, così come i meccanismi che coinvolgono la sensibilizzazione centrale e periferica, spiegano la presenza di un'aumentata *tenderness* dei muscoli peri-cranici e un abbassamento della soglia del dolore in questa regione in pazienti con *TTH*. Anche i *tender point* sul collo e sulla testa risultano più sensibili [18].

1.1.3 Cefalea Cervicogenica

Le caratteristiche principali della *CGH* sono l'unilateralità del disturbo, l'elicitazione di dolore alla palpazione sul lato del collo omolaterale al dolore, riduzione del Range of Motion attivo (a-ROM) in rotazione e dolore scatenato da movimenti improvvisi e ripetuti del collo [19]. La prevalenza della *CGH* è tra lo 0,4% e il 20% nella popolazione con cefalea [20, 21] e risulta molto più alta, circa il 53%, nei soggetti che hanno subito un "colpo di frusta" [22].

La *CGH* origina principalmente da una disfunzione muscolo-scheletrica nei tre segmenti cervicali superiori [23]. Lo stimolo periferico, sensibilizzando il SNC, a partire dal nucleo trigemino cervicale [24], che discende nel midollo spinale fino al livello C3-C4, ed è in continuità anatomica e funzionale con le colonne dorsali grigie di questi segmenti spinali [25], innescherebbe un meccanismo attraverso il quale il dolore originato nel collo può essere riferito alla testa. L'input avviene principalmente tramite le afferenze sensoriali da una qualsiasi delle tre radici nervose cervicali superiori (livelli da C1 a C3) e può essere erroneamente percepito come dolore alla testa [23], questo concetto è noto come convergenza.

1.2 Trattamento delle cefalee

1.2.1 Usual care

Gli ostacoli per una gestione ottimale delle cefalee primarie sono rilevanti, in particolare nelle cure primarie [26-27]. Questi ostacoli comportano: la difficoltà di ottenere una diagnosi accurata, di valutare la gravità della sintomatologia e la disabilità ad essa associata, la scarsa considerazione di risorse potenzialmente preziose come ad esempio gli interventi comportamentali e un uso efficace del trattamento preventivo ed infine il tempo limitato per adattare le terapie disponibili ai bisogni del singolo paziente [28]. Tutto ciò concorre ad affidare molto spesso il trattamento delle cefalee primarie alle cure farmacologiche, rifacendosi alle attuali linee guida europee alle quali si conforma anche quella italiana, elaborata dalla Società Italiana per lo Studio delle Cefalee (SISC) [29], che descrivono algoritmi diagnostici e terapeutici, consistenti principalmente in terapie farmacologiche.

Ancora oggi vi è però un'alta percentuale di pazienti che riferisce risultati insoddisfacenti, in particolar modo nel trattamento dell'emicrania [30-32], manifestando un peggioramento della sintomatologia come spesso accade nei casi di *medication-overuse headache (MOH)*. Per *MOH* si fa riferimento ad una cefalea che si sviluppa come conseguenza di un eccessivo uso di farmaci per cefalee acute o sintomatiche (analgesici semplici e FANS da 15 giorni o più) che causa un nuovo tipo di mal di testa o un marcato peggioramento del mal di testa preesistente [33] e determina anche un costo sociale di alcuni miliardi di euro annui [34].

Alla luce di ciò, diversi studi contribuiscono al progredire delle conoscenze sul trattamento delle cefalee primarie, che oltre a presentare metodiche alternative, propongono una possibile riduzione dell'impatto di questa condizione sulla popolazione [35-36].

1.2.2 Terapia manuale

In letteratura ritroviamo differenti terapie per la prevenzione e la cura delle cefalee, dalle terapie alternative, alle raccomandazioni per l'attività fisica a interventi bio-comportamentali [37-40], fino alla fisioterapia e alla terapia manuale [41-46]. Le tre cefalee primarie, oggetto dello studio, seppur differenti per caratteristiche ed eziopatogenesi, sembrano rispondere tutte positivamente alla Terapia Manuale, intesa come una metodologia di gestione conservativa del paziente che ha lo scopo di valutare, individuare e trattare differenti condizioni cliniche disfunzionali mediante un'ampia varietà di tecniche che possono essere classificate in tre gruppi principali [47-50]:

- mobilizzazione articolare: comunemente definita come movimento delle articolazioni all'interno del *range* fisiologico di movimento, implica bassa velocità, piccola o grande ampiezza [51].
- manipolazione articolare: consiste nell'applicazione di una forza eseguita ad alta velocità e bassa ampiezza diretta a specifici segmenti articolari [52].
- tecniche incentrate sui tessuti molli:
 - *myofascial release*: definito come un termine ombrello che include una grande varietà di tecniche manuali, come allungamenti fasciali e pressioni a bassi carichi, che hanno l'intento di restituire una lunghezza ottimale alla fascia muscolare, diminuirne il dolore e migliorarne la funzione [53].
 - trattamento di *Myofascial Trigger Points* (MTrPs): può essere eseguito con differenti approcci manuali come lo stretching e massaggio trasverso profondo [54] o l'applicazione di pressioni mantenute con l'obiettivo del rilascio della taut band e l'elicitazione del flusso vascolare [55].
 - stretching: si effettua per ridurre la rigidità del tessuto muscolare, con lo scopo di "rimodellare" il tessuto connettivo tramite i fibroblasti. Il più grande effetto di allungamento delle fibre muscolari si ha quando l'allungamento supera la lunghezza ottimale della fibra [56].
 - *muscle energy techniques* (MET): si fa riferimento a diverse tecniche di allungamento muscolare che hanno lo scopo di rilassare e allungare i muscoli agonisti-antagonisti sfruttando i meccanismi di innervazione reciproca [57].

1.3 La misura della Qualità della vita (QoL)

La maggior parte degli studi che indagano sugli effetti che i trattamenti hanno sulla cefalea utilizzano come *outcome* primari la riduzione del dolore, la frequenza e la durata degli attacchi, mentre solo in pochi studi viene considerato anche l'impatto sulla QoL mediante l'utilizzo di una serie di scale validate [58-67]:

- L' *Headache Impact Test (HIT-6)* è uno strumento che serve a misurare l'impatto (negativo) che le cefalee hanno sulla qualità della vita del paziente. E' composto da 6 *items* (dolore, relazioni sociali, funzione dei ruoli, vitalità, funzione cognitiva, stress psicologico) e da relative domande con 5 opzioni di risposta: "Mai", 6 punti; "Raramente", 8 punti; "A volte", 10 punti; "Molto spesso", 11 punti; "Sempre", 13 punti.

Il punteggio totale varia da 36 (nessun impatto) a 78 punti (massimo impatto): punteggi inferiori a 50 punti indicano che le cefalee abbiano poco o nessun impatto mentre punteggi superiori a 60 indicano gravi conseguenze sulla qualità della vita. Una diminuzione del punteggio da 2,3 a 8 punti tra i pazienti con mal di testa cronico riflette un miglioramento considerato clinicamente significativo [68]. Lo studio di sviluppo e validazione ha indicato che l'*HIT-6* possiede buone proprietà psicometriche tra chi soffre di mal di testa [69]. Un altro studio condotto tra pazienti in cerca di cure specialistiche per cefalea ha confermato alti indici di affidabilità e validità [70]. Diverse importanti proprietà dell'*HIT-6* sono state documentate, tra cui la *minimally important difference (MID)* [71] e la sua capacità di rilevare il cambiamento nelle misure cliniche dei pazienti con emicrania [72].

- L' *Headache disability inventory (HDI)* è un sistema di misura che quantifica l'impatto del mal di testa nella vita quotidiana. E' composto da 25 domande che indagano l'aspetto emotivo e le componenti funzionali del mal di testa sul paziente [73]. Il punteggio totale è calcolato sommando tutti i punteggi risultanti dalle 25 domande e può essere compreso tra punteggio tra 0 (nessuna disabilità) e 100 (grave disabilità). Un decremento del punteggio totale di 16 punti è considerato clinicamente significativo [74].

- *SF-36*: è un questionario sullo stato di salute del paziente, sviluppato a partire dagli anni 80 negli USA come questionario generico, multi-dimensionale articolato attraverso 36 domande che si riferiscono concettualmente a 8 domini di salute: AF-attività fisica (10 domande), RP-limitazioni di ruolo dovute alla salute fisica (4 domande) e RE-limitazioni di ruolo dovute allo stato emotivo (3 domande), BP-dolore fisico (2 domande), GH-percezione dello stato di salute generale (5 domande), VT-vitalità (4 domande), SF-attività sociali (2 domande), MH- salute mentale (5 domande) e una singola domanda sul cambiamento nello stato di salute. A ciascuno di questi otto domini si assegna un punteggio che può variare da 0 a 100 ed in base al punteggio ottenuto per ogni singolo dominio viene calcolato il punteggio finale: più basso è il punteggio più alta è la disabilità e viceversa; un punteggio pari a zero è equivalente alla massima disabilità e un punteggio di 100 è equivalente a nessuna disabilità.

La validità delle 8 scale dell'*SF-36* è stata largamente studiata in gruppi noti di pazienti. Gli studi di validazione hanno inoltre dimostrato che l'*SF-36* ha capacità discriminanti nei confronti di popolazioni con problemi psichiatrici o problemi fisici e di discriminare tra gruppi di popolazioni con condizioni mediche severe da gruppi di popolazioni moderatamente malate o sane [75].

- *SF-12*: è la versione breve del questionario *SF-36*. Attraverso 12 delle 36 domande del questionario originale permette di indagare, anziché le 8 scale originali, solo i due indici sintetici, *Physical Component Summary (PCS)* per lo Stato Fisico e *Mental Component Summary (MCS)* per lo Stato mentale [76]. Il punteggio finale, così come per l'*SF-36*, viene calcolato sommando i punteggi ottenuti per ogni dominio valutato e trasformando questi punteggi in una scala che va da 0 (massima disabilità) a 100 (nessuna disabilità).

1.4 Scopo della revisione

Scopo della presente revisione sistematica è quello di valutare l'efficacia della Terapia Manuale nei pazienti con cefalea (Cefalea di Tipo Tensivo *TTH*, Emicrania *MH* o Cefalea Cervicogenica *CGH*) nel migliorare la qualità della vita rispetto alla *usual care*, facendo riferimento con quest'ultimo al trattamento farmacologico, utilizzato sia nel caso di profilassi che sia nel caso di necessità immediata.

2. METODI

La presente revisione è stata scritta seguendo le indicazioni del *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses* (PRISMA) [77].

2.1 Criteri e strategie di ricerca

La ricerca degli articoli scientifici è stata effettuata su *Medline* (database *Pubmed*) e *PEDro*. Non è stato utilizzato alcun filtro riguardo autore, tipo di studio e anno di pubblicazione. Le revisioni sistematiche sono state considerate solo per gli studi primari più rilevanti. I risultati dell'ultima ricerca sono aggiornati alla data 24 Marzo 2018. La scelta e la selezione degli articoli è stata effettuata dall' autore.

I termini medici (Medical subject heading - MeSH) e i termini usuali sono stati combinati nella strategia di ricerca. La strategia di ricerca includeva termini riferiti: alla popolazione studiata, all'intervento su cui la revisione era incentrata, all'intervento di controllo e all'*outcome* studiato. I seguenti termini di ricerca sono stati combinati:

- Popolazione: *adult (headache OR migraine)*
- Intervento: *manual therapy OR physiotherapy OR manual treatment OR physical therapy OR mobilization OR manipulation OR soft tissue manipulation*
- Comparazione: *usual care OR traditional treatment*
- Outcome: *quality of life*

La strategia di ricerca in PubMed (Medline) e PEDro è mostrata nel Prospetto 1:

Prospetto 1. Strategia di ricerca

Medline Search	Add to builder	Query	Items found
#5	Add	Search (headache[Title/Abstract] OR migraine[Title/Abstract])AND ((manual treatment [mesh terms] OR physical therapy [mesh terms] OR mobilization OR manipulation OR soft tissue manipulation [mesh terms] AND (manual therapy [mesh terms] OR physiotherapy [mesh terms]) AND (quality of life [mesh terms] OR health [mesh terms]))) Sort by: Best Match	65
#4	Add	Search (((((headache[Title/Abstract] OR migraine[Title/Abstract]))) AND (((manual therapy OR physiotherapy))) AND (((manual therapy OR physiotherapy))) AND (manual treatment OR physical therapy OR mobilization OR manipulation OR soft tissue manipulation))) AND ((quality of life OR health)) Sort by: Best Match	439
#3	Add	Search (((((headache[Title/Abstract] OR migraine[Title/Abstract]))) AND (((manual therapy OR physiotherapy))) AND ((manual therapy OR physiotherapy))) AND (manual treatment OR physical therapy OR mobilization OR manipulation OR soft tissue manipulation) Sort by: Best Match	1523
#2	Add	Search (((((headache[Title/Abstract] OR migraine[Title/Abstract]))) AND ((manual therapy OR physiotherapy) Sort by: Best Match	1649
#1	Add	Search (headache[Title/Abstract] OR migraine[Title/Abstract]) Sort by: Best Match	91512
PEDro			
#1		headache AND manual therapy	62
#2		headache AND manual therapy AND quality of life	12

2.2 Parole chiave

Le parole chiave (*Keywords*) utilizzate nella ricerca sono raggruppate nel Riquadro 1.

Riquadro 1. Keywords			
1. Headache	4. Tension Type Headache	7. Mobilization	10. Quality of Life
2. Manual therapy	5. Migraine	8. Manipulation	11. Usual Care
3. Physiotherapy	6. Cervicogenic headache	9. Manual Treatment	12. Soft tissue manipulation

2.3 Criteri di inclusione

Sono stati considerati solo gli studi randomizzati controllati (RCT). Gli studi dovevano riferirsi al trattamento delle cefalee *TTH*, *MH* e secondarie *CGH* negli adulti. Sono stati inclusi soggetti cronici ed episodici e con cefalee miste.

Nella ricerca sono stati inclusi studi nei quali il trattamento era incentrato su un approccio fisioterapico basato sulla Terapia Manuale ed il *comparison* era *l'usual care* inteso come trattamento farmacologico (utilizzato sia nel caso di profilassi che sia nel caso di necessità immediata).

Gli studi selezionati dovevano riportare risultati sulla Qualità della vita (QoL) misurati mediante almeno una delle scale validate già descritte: SF-36, SF-12, *Headache impact test* (HIT-6) e *Headache disability inventory* (HDI).

2.4 Criteri di esclusione

Sono stati esclusi gli studi che includevano come trattamento principale il trattamento farmacologico, il trattamento con tossina botulinica e protocolli che non includevano l'utilizzo di tecniche di terapia manuale.

Sono stati considerati solo gli studi in lingua italiano, inglese e spagnolo.

2.5 Estrazione dei dati

I dati dai singoli studi sono stati estratti dall'autore e inseriti in una tabella contenente i risultati relativi a *Studio*, *Disegno di studio*, *Diagnosi*, *Campione*, *Intervento*, *Controllo*, *Outcome* e *Risultati* come previsto dalle linee guida PRISMA [78].

2.6 Analisi e Sintesi dei risultati

I risultati sono stati riportati quantitativamente nelle meta-analisi, utilizzando il metodo della varianza inversa ad effetti *random effect*, assumendo la presenza di eterogeneità, raccogliendo gli studi inclusi in sottogruppi omogenei con lo stesso *outcome* [79]. La varianza è stata espressa con intervalli di confidenza al 95% (CI 95%). Per le meta-analisi, sono stati inseriti i valori medi e le SD (*standard deviation*) misurate alla fine

dell'intervento (*run-out*) e all'ultimo *follow-up* disponibile. Se le SD erano riportate negli studi, venivano calcolate dagli SE (*standard error*). Per la stima degli effetti, la differenza media (MD) è stata utilizzata quando la meta-analisi includeva uguali scale di valutazione per lo stesso *outcome*, mentre la differenza media standardizzata (SMD) è stata utilizzata quando le scale di valutazione per lo stesso *outcome* erano diverse.

Negli studi inclusi le unità di randomizzazione e le analisi erano i singoli partecipanti. Quando uno studio presentava più gruppi di trattamento [59,62,63,66] i partecipanti del gruppo di controllo originale venivano distribuiti in altrettanti gruppi di controllo aventi dimensioni ridotte, ma con uguale deviazione standard SD come suggerito da Higgins et.al. [80] al fine di evitare un errore di conteggio di unità. L'eterogeneità è stata analizzata mediante la statistica I^2 e il test Chi^2 ; un valore P inferiore a 0.1 indicava un'eterogeneità statisticamente significativa per il test Chi^2 [81]. La percentuale di I^2 rappresentava il grado di eterogeneità: percentuali di 25, 50 e 75% indicavano, rispettivamente, un basso, moderato ed alto grado di eterogeneità [81]. Gli studi che non fornivano risultati utilizzabili per la valutazione degli *outcome* venivano inclusi nella revisione, ma esclusi dalla meta-analisi. Per condurre la meta-analisi è stato utilizzato il software Cochrane Review Manager Version 5.3 [82].

2.7 Qualità metodologica degli studi

Gli studi inclusi sono stati valutati mediante la *Cochrane Risk of Bias (RoB) assessment tool* [83]. Il bias è un errore sistematico, intenzionale o non intenzionale, del disegno e/o della conduzione di uno studio clinico e dell'analisi e della valutazione dei dati, in grado di incidere sui risultati [84].

La RoB include le cinque maggiori fonti potenziali di errori sistematici:

- Bontà della randomizzazione
- Presenza di mascheramento delle liste di randomizzazione
- Cecità (pazienti, personale, medici valutatori)
- Completezza del Follow-Up
- Esposizione selettiva dei risultati

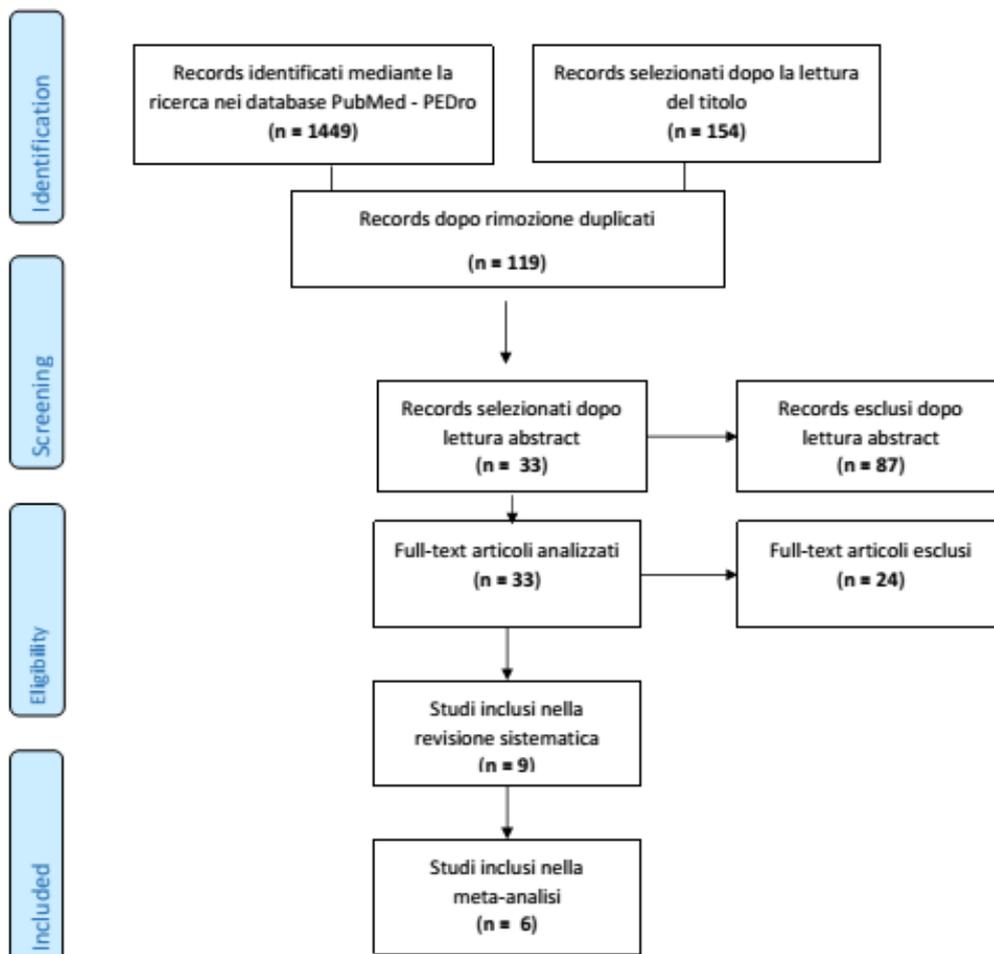
Per valutare il livello generale di evidenza è stata utilizzato il GRADE - *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation* [85]. L'approccio GRADE è utilizzato per valutare la qualità metodologica degli studi inclusi ed in particolare il peso delle evidenze [86]. Negli RCT con basso RoB il livello di evidenza è considerato alto a differenza degli studi osservazionali dove è considerato basso. Seguendo criteri specifici (ad esempio, imprecisione dei risultati indicati da ampi *confidence interval* (CI), il livello di evidenza degli RCT può essere declassato di uno o due livelli [85].

3. RISULTATI

3.1 Articoli inclusi

La ricerca su *MEDLINE* e *PEDro* ha prodotto un totale di 1443 *record*. Dopo la lettura del titolo, sono stati selezionati 154 *record*. Dopo aver rimosso i duplicati, su un totale di 119 *record* ne sono stati selezionati 33, mentre 87 sono stati esclusi perché non riguardavano l'argomento della revisione. Dei 33 articoli rimanenti, dopo la lettura dei *Full-text* solo 9 RCT [58-67] sono risultati idonei all'inclusione nella revisione rispettando i criteri di eleggibilità (Figura 1).

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



3.2 Caratteristiche degli studi inclusi

Sono stati inclusi nove studi, di cui sei hanno riguardato il *TTH* [58,59,60,62,63,66], uno il *CGH* [61] e due il *MH* [64,65] (Tabella 1).

L'intera popolazione era composta da 683 soggetti (età media 42 ± 7.6) con una significativa maggioranza di soggetti di sesso femminile (549F, 80.4%). Un RCT riguardava il *TTH* cronico [58], 4 consideravano il *TTH* episodico e cronico [59,60,62,63], uno il frequente-episodico e cronico [66], due RCT riguardavano l'Emicrania di cui uno il *MH* con e senza Aura [65] e uno il *MH* cronico [64], e infine un ultimo studio indagava i tre tipi di cefalee primarie con prevalenza di soggetti con *CGH* (46 su 65 soggetti) [61].

Il sottogruppo *TTH* era costituito da 473 soggetti (69,3 % dell'intera popolazione) con una netta maggioranza di soggetti di sesso femminile (381 F, 80,5%).

Il sottogruppo *MH* era composto da 160 soggetti (23,4 % del totale della popolazione; età media 41,9), con una maggioranza del sesso femminile (111 soggetti).

Le Cefalee sono state diagnosticate utilizzando i criteri di dell'*International Classification of Headache Disorders (IHS)* [4], eccetto per lo studio Voigt et al. [65] nel quale venivano utilizzati i criteri secondo l'International Classification of Disease (ICD-10). Negli studi la diagnosi è stata eseguita da un neurologo eccetto lo studio Voigt et al. [65] che non menzionava la specialità medica.

3.3 Trattamento e sedute

Il numero dei trattamenti variava da 4 sedute in 4 settimane fino ad un massimo di 14 sedute in 6 mesi; la durata della seduta variava da 15' a 50'. Il periodo che intercorreva dal fine trattamento al follow-up variava da un minimo di 2 settimane ad un massimo di 9 mesi dopo la fine del trattamento.

I trattamenti proposti negli studi comprendevano differenti tecniche di Terapia Manuale: mobilizzazioni articolari [58, 61], trattamento dei Trigger points miofasciali (TrPs) [59], pressioni inibitorie sub-occipitali e manipolazioni C0-C1, C1-C2 [60,62,63], tecniche sui tessuti molli cranio-cervicali e tecniche manipolative [64,65] e infine tecniche sui tessuti molli e tecniche di neuro-dinamica [66].

STUDIO	DISEGNO	DIAGNOSI	CAMPIONE	INTERVENTO	OUTCOME	RISULTATI
Castien et al., 2011 (58)	RCT GT: 41 UC: 41. Baseline. Fine trattamento: 8 sett. Follow-up: 24 sett.	CTTH	82 soggetti (64 F 16 M). Età 18-65. Età media 40,4.	Trattamenti: 9 in 8 sett. della durata di 30'. GT: Mobilizzazioni distretto cervico-toracico, esercizi e correzioni posturali. GC: trattamento secondo le linee guida Olandesi per le cefalee: informazioni, rassicurazioni e se necessario farmaci NSAIDs.	Primari: diario della cefalea con parametri di frequenza, durata, intensità e farmaci assunti Secondari: Headache pain intensity, A-ROM, Algometro Wagner FDK, Participants' perceived improvement, Endurance flessori del collo. Qualità della vita: Headache Disability Inventory (HDI), Headache Impact Test (HIT-6).	GT mostra discreto miglioramento a 8 sett.: HIT-6 (P < 0.001) e HDI (P= 0.001) mostrano differenze significative e i risultati sono evidenti: 1.0 (HIT-6) e 0.8 (HDI) a 26 sett. però sebbene perdurino i miglioramenti acquisiti essi perdono di significatività statistica HDI= 0,116 e HIT-6= 0,012
Moraska et al., 2015 (59)	RCT GT: 17 GP: 19 GC:20 Baseline. Fine trattamento: 4 sett. Follow-up: 4 settimane.	ETTH/CTTH	56 soggetti(8M,48F). Età 18- 59 anni. Età media 33,4.	Trattamenti per gruppo: 12 sedute per 6 settimane durata 45'. GT: trattamento manuale dei TrPs su trapezio superiore, sub-occipitali e SCOM con durata di 15' release miofasciale, 20' trattamento TriggerPoint Release, MassageTRP, 10' rilassamento post-isometrico PIR. GP: ultrasuono spento applicato per 45' suspecifici gruppi muscolari. GC: Lista di attesa= 20 sogg. (nessun intervento).	Diario della cefalea: - Frequenza: almeno un attacco al giorno -Intensità: 10 VAS - Durata: ora ad attacco. Altri outcome: -Perceived clinical change -Pressure pain change - Qualità della vita: questionari Headache Disability Inventory (HDI) e Headache Impact Test (HIT- 6).	Cambiamenti significativi si osservano nelle QOL measures: HDI (F4,52 = 3.26, P = 0.019) and HIT-6 (F4,52 = 3.27, P = 0.018). Test successivi mostrano un decremento significativo nei punteggi dell' HDI nel GT (P = 0.0003) ma non nel placebo (P = 0.06) o nel wait-list (P = 0.39). Cambiamento significativo nei punteggi HIT-6 è stato rilevato nel gruppo combinato (P = 0.0002) e nel gruppo placebo (P = 0.011) ma non nel gruppo lista di attesa (P = 0,52).
Espi-Lopez et al., 2016 (60)	RCT GT1: 19 ; GT2: 19; GT3: 19. GC: 19. Baseline. Fine trattamento: 4 sett. Follow-up a 1 mese.	TTH/CTTH	76 soggetti (62F,14M). Età 18-65. Età media 39.9.	Trattamenti per gruppo: 4 sedute per 4 settimane di 20'. GT1: pressione inibitoria suboccipitale per 10'; GT2: manipolazione spinale suboccipitale; GT3: pressione inibitoria e manipolazione. GC: nessun trattamento ma stesso numero di sedute	Diario della cefalea: - Frequenza: almeno un attacco al giorno -Intensità: 10 VAS - Durata: ora ad attacco. Qualità della vita: Short-form (SF-12): baseline, a 4 sett., follow-up: 1 mese post trattamento	I 3 GT mostrano un sostanziale miglioramento nei punteggi del SF-12 al follow-up: GT1 al follow-up: nell'item di "attività fisica" (P= 0,02) e " ruolo e stato emotivo" (P=0,042). Il GT3 al post-trattamento e follow-up: nell'item "vitalità" (P=0,002) e "salute mentale" (P=0,012). Il GT1 risulta il più efficace. Quando vengono considerati gli items singolarmente, il GT3 mostra i cambiamenti migliori.

STUDIO	DISEGNO	DIAGNOSI	CAMPIONE	INTERVENTO	OUTCOME	RISULTATI
Uthaihup et al., 2017 (61)	RCT GT: 33 UC: 32. Diario della cefalea una settimana prima del baseline. Follow-up: 11sett., 6, 9 mesi.	Cefalee ricorrenti (TTH, Migraine e CGH)	65 soggetti (56 F, 9M). Età 50-75. Età media 60,7.	Trattamenti: 14 sedute (2 x sett. per le prime 4, 1 per le ultime 6 sett.). GT: 45' di tecniche di mobilizzazione del distretto cervicale ed esercizio terapeutico incentrato sul rinforzo dei muscoli flessori cranio-cervicali, scapolari e su correzioni posturali. UC: terapia farmacologica non attendendo al trattamento fisioterapico per le 10 sett. dell'intervento.	Primari: Frequenza cefalea. Secondari: Intensità (VAS), Durata, cervical range of motion (ROM), Soddisfazione partecipante, Farmaci assunti. Qualità della vita: Short-form (SF-36): "salute fisica" e "salute mentale", misurate alla baseline ed a 11 sett e a 9 mesi.	Il GT rispetto al gruppo UC mostra un significativo miglioramento nel punteggio sia negli items salute fisica che mentale: 81,05 vs 57,85 (valori medi) a 11 sett; 78,55 vs 59,9 (valori medi) a 9 mesi e valori p<0.001 per entrambi gli items.
Espi-Lopez et al., 2014 a (62)	RCT GT1: 19; GT2: 19; GT3: 19. Baseline.	CTTH/ETTH	76 soggetti (62F,14M). Età 18-65. Età media 39.9.	Trattamento: 4 sedute per 4 settimane di 20'. GT1: pressione inibitoria sub-occipitale per 10'; GT2: manipolazione C0-C1, C1-C2; GT3: pressione inibitoria e manipolazione. GC: nessun trattamento ma stesso numero di sedute.	Qualità della vita: Headache Disability Inventory (HDI).	Considerando tutti gli items HDI, il GT3 mostra un maggior cambiamento rispetto a GT1 (P<0,05) ed il GC (P<0,05). Nel sottogruppo funzionale il GT2 mostra un maggior cambiamento rispetto al GT1 (P<0,05) e GC (P<0,01). GT3 vs GT1: (P<0,01) e GC (P<0,01).
Espi-Lopez et al., 2014 b (63)	RCT GT1: 20; GT2: 22; GT3: 20. GC: 22. Baseline. Follow-up a 8 sett.	CTTH /ETTH	84 soggetti (68 F, 16 M). Età 18-65. Età media 39,7.	Trattamento: 4 sedute per 4 settimane della durata di 20'. GT1: pressione inibitoria sub-occipitale per 10'; GT2: manipolazione C0-C1, C1-C2; GT3: pressione inibitoria e manipolazione. GC: nessun trattamento manuale.	Primari: Intervista clinica 4 sett prima del trattamento con info.: età, sesso, intensità, frequenza, caratteristiche del dolore, storia familiare, fattori trigger. Secondari: Cervical ranges of motion (ROM), Diario cefalea: Frequenza, Intensità (VAS). Qualità della vita: Headache Disability Inventory (HDI) (items funzionali ed emozionali vengono esaminati a parte), Headache Impact Test (HIT-6).	GT2: P< 0,001 dopo 4 sett. di trattamento. Al follow-up a 8 sett., i 3G hanno mostrato differenze statisticamente significative (P< 0.01, P< 0.001, P< 0.002). GT3: P< 0.001. Negli items funzionali ed emotivi, i tre GT hanno mostrato miglioramenti sia dopo il trattamento che al follow-up. Nel sottogruppo che analizza lo stato emotivo al follow-up solo il GT2 ha mostrato risultati statisticamente significativi (P< 0,001).

STUDIO	DISEGNO	DIAGNOSI	CAMPIONE	INTERVENTO	OUTCOME	RISULTATI
Cerritelli et al., 2015 (64)	RCT GT:35 GP: 35 GC: 35 Baseline. Fine trattamento a 24 sett.	Chronic Migraine	105 soggetti (69 F,36 M). Età 18-60. Età media 38,7.	GT: 8 trattamenti di 30' in 6 mesi,di rilasciamento miofasciale e legamentoso di tipo osteopatico. GP: trattamento placebo della stessa durata e dello stesso numero di sedute del GT. GC: trattamento farmacologico così come gli altri due gruppi ma con la possibilità di variare il dosaggio.	Primari: Qualità della vita: Headache Impact Test (HIT-6) (baseline e risultati a 24 sett). Altre misura di outcome: diario dell' emicrania.	Nello studio l'impatto dell'emicrania misurata con l'HIT-6 evidenzia come rispetto sia al gruppo sham che al GC, il GT mostri un cambiamento statisticamente significativo: OMT-conventional care: -8.74; 95% intervallo di confidenza (CI) da -12.96 a -4.52; P < 0.001; OMT-sham: -6.62; 95% CI da -10.85 a -2.41; P < 0.001.
Voigt K. et al., 2011 (65)	RCT GT: 21 GC:21. Baseline. Fine trattamento 24 sett.	Migraine	42 soggetti donne. Età 18-65. Età media 45,05.	Trattamento: 5 sedute in 10 sett di 50'. GT: tecniche osteopatiche manuali (OMT), prevalentemente intervento manipolativo del rachide cervicale. GC: completavano i questionari Migraine Disability Assessment (MIDAS), German "Pain Questionnaire" e SF-36 senza ricevere alcun trattamento manuale.	Questionari: MIDAS per valutare l'impatto dell'emicrania nella vita del paziente (giorni con emicrania (MIDAS A) giorni con disabilità (MIDAS 1); German "Pain Questionnaire" per misurare l'intensità del dolore e l'impatto sul lavoro dell'emicrania. Qualità della vita: Short-form (SF-36) .	Nel GT si evidenzia un miglioramento statisticamente significativo (P<0,05) da quanto emerge dei risultati dell' SF-36 in termini di vitalità, la salute mentale, il dolore fisico e ruolo e attività fisica. Risultati altrettanto significativi quelli comparati con il German Pain Questionnaire e MIDIDAS a 24 sett. nei domini: dolore fisico e ruolo e attività fisica.
Ferragut-Garcias et al., 2016 (66)	RCT GT1: 23 GT2: 25 GT3: 25. GP: 24. Baseline: 2 sett. Fine trattamento: 15 gg post. Follow-up: 30 gg post.	FETTH/ CTTH	97 soggetti (78 F, 19 M). Età 19-60. Età media 39,7.	Trattamento: 6 sedute per 6 sett di 15'. GT1: tecniche sui tessuti molli dei muscoli cranio-cervicali; GT2: tecniche di neuro-dinamica; GT3: combinazione delle due; GP: ha ricevuto un massaggio superficiale di 15' in posizione prona senza interessare il rachide cervicale.	Diario della cefalea: - Frequenza: almeno un attacco al giorno -Intensità: 10 VAS - Durata: ora ad attacco. Pressure pain threshold (PPT): sui muscoli temporali e sopraorbitali. Qualità della vita: Headache Impact Test (HIT-6) .	Dall' analisi dei risultati ottenuti valutando l'HIT-6 emerge come ci sia stato un miglioramento nei punteggi nelle tre misurazioni successive al trattamento nei 3 GT rispetto al GP con risultati statisticamente significativi (p<0.001), il miglioramento più evidente si ha però nel GT3.

Tabella 1. RCT, randomized controlled trial; F, female; M, male; CTTH, chronic tension type headache; ETTH, episodic tension type headache; FETTH, frequent episodic tension type headache; CGH cervicogenic headache; MH, migraine; GP, gruppo trattamento; GC, gruppo controllo; GP, gruppo placebo; UC, usual care.

3.4 Rischio di bias

Nessuno degli studi aveva un RoB basso per tutti gli item metodologici, mentre 2 studi su 9 avevano più di un dominio RoB alto [59, 65]. Uno studio presentava un alto rischio di non occultamento dell'assegnazione [65]. Come preventivabile il *blinding* dei partecipanti e del personale non si è potuto realizzare in nessuno studio. Due studi avevano un elevato RoB in quanto non descrivevano come erano stati misurati gli *outcome* [59,65]. Due RCT non specificavano i dati disponibili per ciascun esito considerato [59, 60]. Nessuno studio non presentava una descrizione selettiva degli esiti (Figura 2-3).

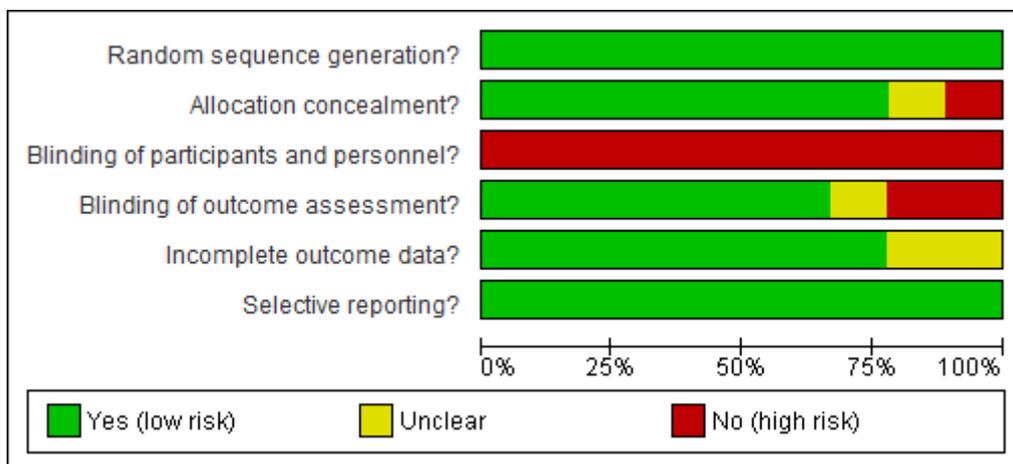


Figura 2. Grafico del RoB: esamina il giudizio dell'autore sul RoB per ciascun item presentandoli come percentuali in tutti gli studi inclusi.

	Random sequence generation?	Allocation concealment?	Blinding of participants and personnel?	Blinding of outcome assessment?	Incomplete outcome data?	Selective reporting?
Castien et al., 2011	+	+	-	+	+	+
Cerritelli et al., 2015	+	+	-	+	+	+
Espi-Lopez et al., 2014 a	+	+	-	+	+	+
Espi-Lopez et al., 2014 b	+	+	-	?	+	+
Espi-Lopez et al., 2016	+	?	-	+	?	+
Ferragut-Garcias et al., 2016	+	+	-	+	+	+
Moraska et al., 2015	+	+	-	-	?	+
Uthaikhup et al., 2017	+	+	-	+	+	+
Voigt K. et al., 2011	+	-	-	-	+	+

Figura 3. Riepilogo del RoB: revisione dell'autore per ciascun item del RoB per ogni studio incluso.

3.5 Outcome QoL degli studi

Gli *outcome* analizzati nello studio sono stati quelli che misuravano la QoL ed in particolare le quattro scale validate: l'HIT-6 utilizzata da cinque studi, l'HDI da quattro, l' SF-36 da due e l' SF-12 da un solo studio (Tabella 2).

I parametri relativi a frequenza, intensità, durata degli attacchi e farmaci assunti venivano rilevati da un diario giornaliero. Il dolore veniva misurato dalla scala *Visual Analogue Scale (VAS)*. Diversi studi utilizzavano come misura di *outcome* il Range of Motion (ROM) del rachide cervicale [58,61,63]. Tutti i valori estratti dai singoli RCT riguardanti i risultati al *baseline*, fine trattamento e al *follow-up* sono riportati nelle Tabelle 3-4.

Author, year	Diagnosi	SF-36	SF-12	HIT-6	HDI
Castien et al., 2011	TTH			X	X
Moraska et al., 2015	TTH			X	X
Espi-Lopez et al., 2016	TTH		X		
Uthaikhup et al., 2017	CGH, MH, TTH	X			
Espi-Lopez et al., 2014 a	TTH				X
Espi-Lopez et al., 2014 b	TTH			X	X
Cerritelli et al., 2015	MH			X	
Voigt K. et al., 2011	MH	X			
Ferragut-Garcias et al., 2016	TTH			X	

3.6 Sintesi dei risultati

La meta-analisi è stata condotta utilizzando i valori ottenuti a fine trattamento (*run-out*) e al follow-up (Tabella 3) e comparando i risultati ottenuti dai gruppi di trattamento manuale rispetto ai gruppi *usual care*. Gli studi sono stati suddivisi in base agli *outcome* utilizzati e a loro volta suddivisi in sottogruppi in base alla diagnosi clinica (Figure 3-6). La metanalisi non ha incluso gli studi con gli *outcome*: SF-36 [61,65] per mancanza di dati (*selective reporting bias*) e SF-12 in quanto solo uno studio presentava tale outcome [60]. La sintesi dei risultati per ogni *outcome*, sottogruppo di studio e la qualità della valutazione secondo il GRADE al *run-out* (Tabelle 5-6) e *follow-up* (Tabelle 7-8).

3.6.1 Risultati scala HIT-6

Cinque studi [58,59,63,64,66] hanno utilizzato la HIT-6. Quattro studi trattavano la TTH [58,59,63,66], uno studio trattava la MH [64]. Gli studi che hanno utilizzato l'HIT-6 presentano un basso RoB.

3.6.1.1 Manual Therapy vs Usual care (run-out) HIT-6

La meta-analisi ha incluso gli studi [58,59,63,64,66] (Figura 3). I risultati combinati mostravano una differenza non significativa al confronto dei gruppi TTH (MD 0.10; 95% CI da -2.01 a 2.22; P= 0.92; $I^2= 76\%$). Nel gruppo MH dove venivano comparati i risultati dello studio Cerritelli et al. [64] del gruppo trattamento rispetto ai due gruppi controllo, i risultati mostravano una differenza significativa (MD -7.43; 95% CI da -10.52 a -4.34; P < 0.00001; $I^2= 0\%$). L'analisi per sottogruppi mostrava risultati significativi (P < 0.0001).

mentre l'analisi totale mostrava un risultato non significativo a favore del gruppo trattamento (MD -1.17; 95% CI da -3.34 a 0.99; P=0.29; $I^2= 80\%$).

3.6.1.2 Manual Therapy vs Usual care (follow-up) HIT-6

La meta-analisi ha incluso gli studi [58,59,63,66] (Figura 4). L'analisi dei risultati in questo gruppo combinava i valori solo degli studi che indagavano il *TTH* in quanto lo studio Cerritelli et al. [64] non presentava follow-up. L'analisi totale dei risultati mostrava un risultato non significativo a favore del gruppo trattamento (MD -0.54; 95% CI da -2.38 a 1.29; P=0.58; $I^2= 68\%$).

3.6.2 Risultati scala HDI

Quattro studi hanno utilizzato l'HDI [58,59,62,63] e trattavano la *TTH*.

3.6.2.1 Manual Therapy vs Usual care (run-out) HDI

La meta-analisi ha incluso gli studi [58,59,62,63] (Figura 5). L'analisi dei risultati combinati mostrava una differenza al limite della significatività al confronto dei gruppi *TTH* (MD -4.78; 95% CI da -9.12 a -0.45; P=0.03; $I^2= 58\%$).

3.6.2.3 Manual Therapy vs Usual care (follow-up) HDI

La meta-analisi ha incluso gli studi [58,59,64], in quanto lo studio Espi-Lopez et al. [63] non presentava follow-up (Figura 6). L'analisi dei risultati combinati mostrava una differenza al limite della significatività al confronto dei gruppi *TTH* (MD -6.13; 95% CI da -11.46.19 a -0.80; P=0.02; $I^2= 75\%$).

3.6.3 Risultati scale SF-12 e SF-36

Due studi hanno utilizzato l'SF-36 [61,65] e uno studio l'SF-12 [60] per la valutazione della QoL. Questi studi non sono stati inclusi nella meta-analisi per mancanza di dati (*selective reporting bias*) [61,65] e di confronto, in quanto solo uno studio presentava come *outcome* l'SF-12 [60].

3.6.3.1 Scala SF-36

Due studi utilizzavano l'SF-36 [61,65]: UthaiKhup et al. [61], mostrava come nel gruppo trattamento, incentrato su tecniche di mobilizzazione del distretto cervicale ed esercizio terapeutico, rispetto al gruppo *usual care* c'era un significativo miglioramento nel punteggio sia negli *items* salute fisica che mentale: 81,05 (GT) 57,85 (UC) (valori medi) a 11 sett; 78,55 (GT) 59,9 (UC) (valori medi) a 9 mesi e valori statisticamente significativi ($P < 0.001$) per entrambi gli *items*. Anche Voigt K. et al. [65], evidenziava miglioramenti statisticamente significativi ($P < 0,05$) in termini di vitalità, di salute mentale, di dolore fisico e di ruolo e attività fisica.

3.6.3.2 Scala SF-12

Espi-Lopez et al. 2016 [60], utilizzava come misura di *outcome* l'SF-12 mostrando un sostanziale miglioramento nei tre gruppi di trattamento al follow-up: in particolare nel "ruolo e salute fisica", "dolore fisico" e "attività sociali". Rispetto alla baseline, l'inibizione sub-occipitale mostrava un significativo miglioramento al *follow-up* in tutti gli aspetti della QoL esaminati dall' SF-12 ed in particolare nell'item di "attività fisica" ($P = 0,02$) e "ruolo e stato emotivo" ($P = 0,042$). Il gruppo del trattamento combinato al post-trattamento ed al follow-up mostrava miglioramenti in particolare nell'item "vitalità" ($P = 0,002$) e "salute mentale" ($P = 0,012$). In conclusione, considerando tutti gli *items* del QoL, il trattamento di inibizione sub-occipitale risultava il più efficace. Quando venivano considerati gli *items* singolarmente, il gruppo di trattamento combinato mostrava i cambiamenti migliori. Considerando separatamente l'utilizzo dell'inibizione sub-occipitale e della manipolazione dava risultati simili.

Tabella 3. Valori estratti dagli Rct riguardanti i risultati al baseline, fine trattamento e al follow-up, delle scale HIT-6 e HDI.

Outcome	Studi	Diagnosi	Comparator	Scale	Gruppi	Randomizzati	Drop out	Effettivi	Baseline	Run out	Follow-up
HIT-6	Castien et al. (58)	TTH	Usual Care (GP)	36-78	GT	40	2	38	62.6 ± 5.4	53.7 ± 7.1	52 ± 8.4
					GP	40	3	37	61.2 ± 6.0	58.8 ± 6.5	55.7 ± 8.6
	Moraska et al. (59)	TTH	GP	36-78	GT	20	3	17	56.3 ± 1.57	51.1 ± 1.54	50.2 ± 1.57
					Wait list (GC)	21	2	19	54.7 ± 1.48	50.5 ± 1.45	52.3 ± 1.47
					Wait List (GC)	21	1	20	53.2 ± 1.45	53.4 ± 1.41	52.1 ± 1.44
	Espí-Lopez et al., 2014 b (63)	TTH	GC	36-78	GT1	20	0	20	59.20 ± 8.77	57.30 ± 7.76	54.90 ± 7.25
					GT2	22	2	20	60.23 ± 5.85	53.50 ± 6.12	52.85 ± 6.27
					GT3	20	0	20	60.75 ± 7.78	56.70 ± 8.62	53.20 ± 7.17
					GC	22	1	21	57.68 ± 8.34	55.67 ± 7.74	56.10 ± 7.22
	Cerritelli et al. (64)	MH	Sham (GP)	36-78	GT1	35	0	35	58.5 ± 5.8	52.9 ± 7.7	
			GC		Sham (GP)	35	0	35	59.9 ± 8.0	59.1 ± 7.5	
			GC		GC	35	0	35	58.9 ± 7.0	61.6 ± 7.4	
Ferragut-Garcias et al.(66)	TTH	GP	36-78	GT1	25	1	24	60.0 ± 5.9	57.2 ± 4.5	57.7 ± 5.5	
				GT2	25	2	23	60.8 ± 5.7	52.8 ± 5.1	52.9 ± 5.1	
				GT3	25	0	25	59 ± 5.3	51 ± 5.5	51.7 ± 5.4	
				GP	25	0	25	59.7 ± 6.0	50.0 ± 6.2	50.3 ± 5.4	
HDI	Castien et al. (58)	TTH	Usual Care (GP)	0-100	GT	40	2	38	39.6 ± 21.9	22.2 ± 16.1	16.6 ± 22.6
					GP	40	3	37	44.2 ± 22.9	38.4 ± 12.8	34.3 ± 18
	Moraska (59)	TTH	GP	0-100	GT	20	3	17	26.5 ± 3.51	19.6 ± 3.38	17.8 ± 3.11
					Wait list (GC)	21	2	19	29.1 ± 3.30	24.3 ± 3.18	26.0 ± 2.92
					Wait List (GC)	21	1	20	21.6 ± 3.23	22.6 ± 3.11	20.4 ± 2.86
	Espí-Lopez et al, 2014 a (62)	TTH	GC	0-100	GT1	19	0	19	48 ± 23.45	43.57 ± 22.62	
					GT2	19	0	19	44.42 ± 22.71	30.94 ± 21.25	
					GT3	19	0	19	52.94 ± 24.35	38.52 ± 27.07	
					GC	19	0	19	41.47 ± 22.55	37.78 ± 23.68	
	Espí-Lopez et al., 2014 b (63)	TTH	GC	36-78	GT1	20	0	20	47.20 ± 23.10	42.30 ± 22.75	35.30 ± 22.39
					GT2	22	2	20	43.45 ± 21.67	30.20 ± 20.95	25.60 ± 16.62
					GT3	20	0	20	21.67 ± 24.16	20.95 ± 26.61	16.62 ± 22.08
GC					22	1	21	44.72 ± 26.29	26.61 ± 24.74	22.08 ± 24.84	

Tabella 4. Valori estratti dagli Rct riguardanti i risultati al baseline, fine trattamento e al follow-up, delle scale SF-36 e SF-12.

Outcome	Studi	Diagnosi	Comparator	Scale	Gruppi	Randomizzati	Drop out	Effettivi	Baseline	Run out	Follow-up
SF-36 (Ph. C; M. C.)	Uthaikhup et al. (61)	CGH,MH,TTH	Usual Care (UC)	0-100	GT	33	0	33	Ph.C.: 54.5 ± 2.6	78.4 ± 2.0	77.7 ± 2.1
								M.C.: 65.6 ± 2.8	83.7 ± 1.9	79.4 ± 2.4	
				UC	32	0	32	Ph.C.: 55.7 ± 2.8	53.6 ± 2.7	56.6 ± 2.2	
								M.C.: 68.8 ± 2.7	62.1 ± 3.0	63.2 ± 3.0	
	Voigt K. et al. (65)	MH	GC	0-100	GT	21	0	21	Ph.C.: 55.8	68.3	
								M.C.: 62	72.4		
				GC	21	0	21	Ph. C.: 56.3	57.4		
								M.C.: 66.7	61.35		
SF-12	Espino-Lopez 2016 et al. (60)	TTH	GC	0-100	GT1	19	0	19	37.26 ± 3.60	38.15 ± 4.16	39.16 ± 3.89
					GT2	19	0	19	41 ± 3.48	40.89 ± 2.92	41.42 ± 2.36
					GT3	19	0	19	39.57 ± 4.93	39.89 ± 3.60	40.21 ± 3.32
					GC	19	0	19	39.10 ± 2.55	40.05 ± 2.85	39.58 ± 2.43

Figura 3. Forest plot of comparison: Manual therapy vs Usual care (Run-out), outcome: HIT-6

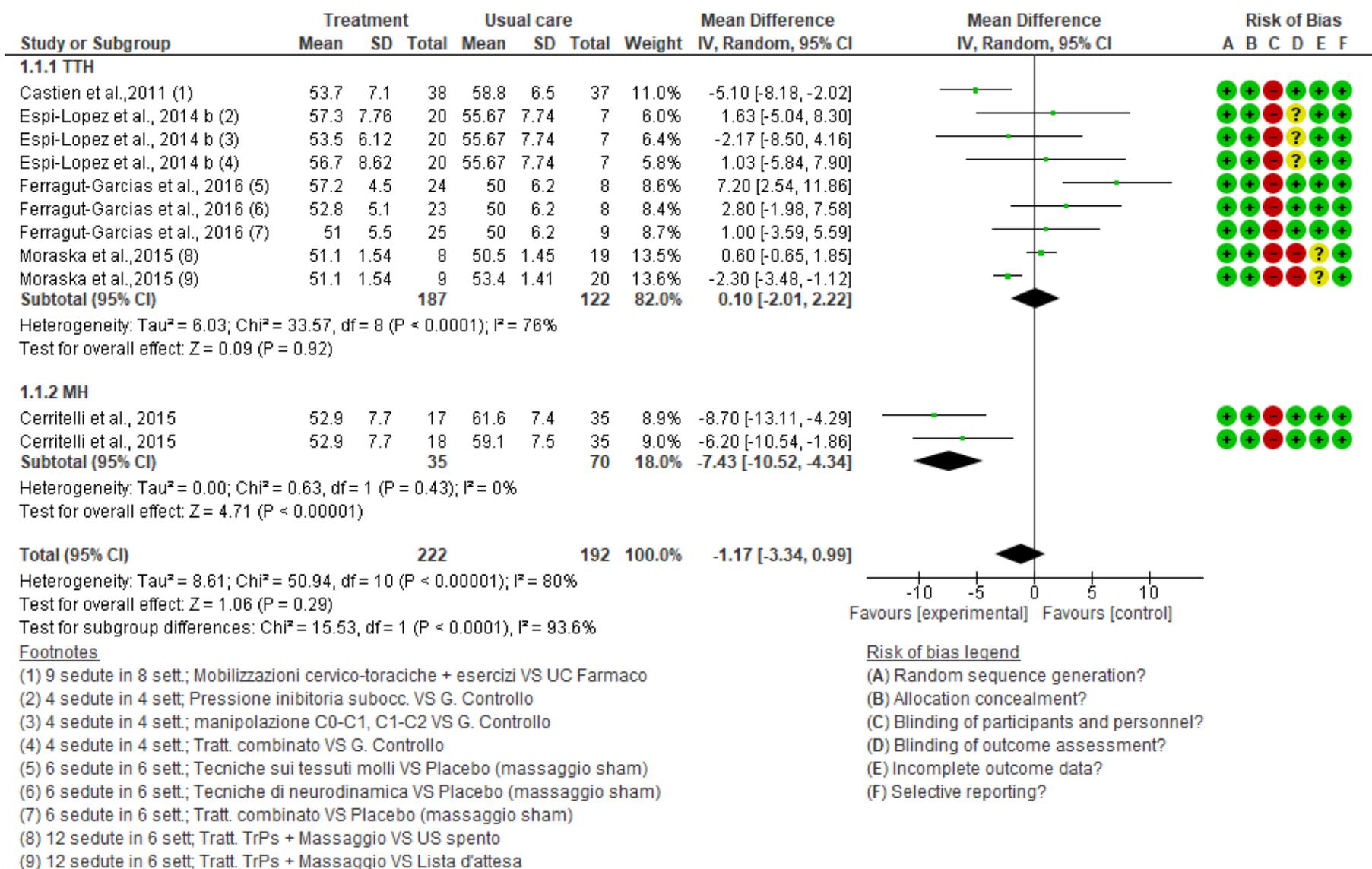


Figura 4. Forest plot of comparison: Manual therapy vs Usual care (Follow-up), outcome: HIT-6

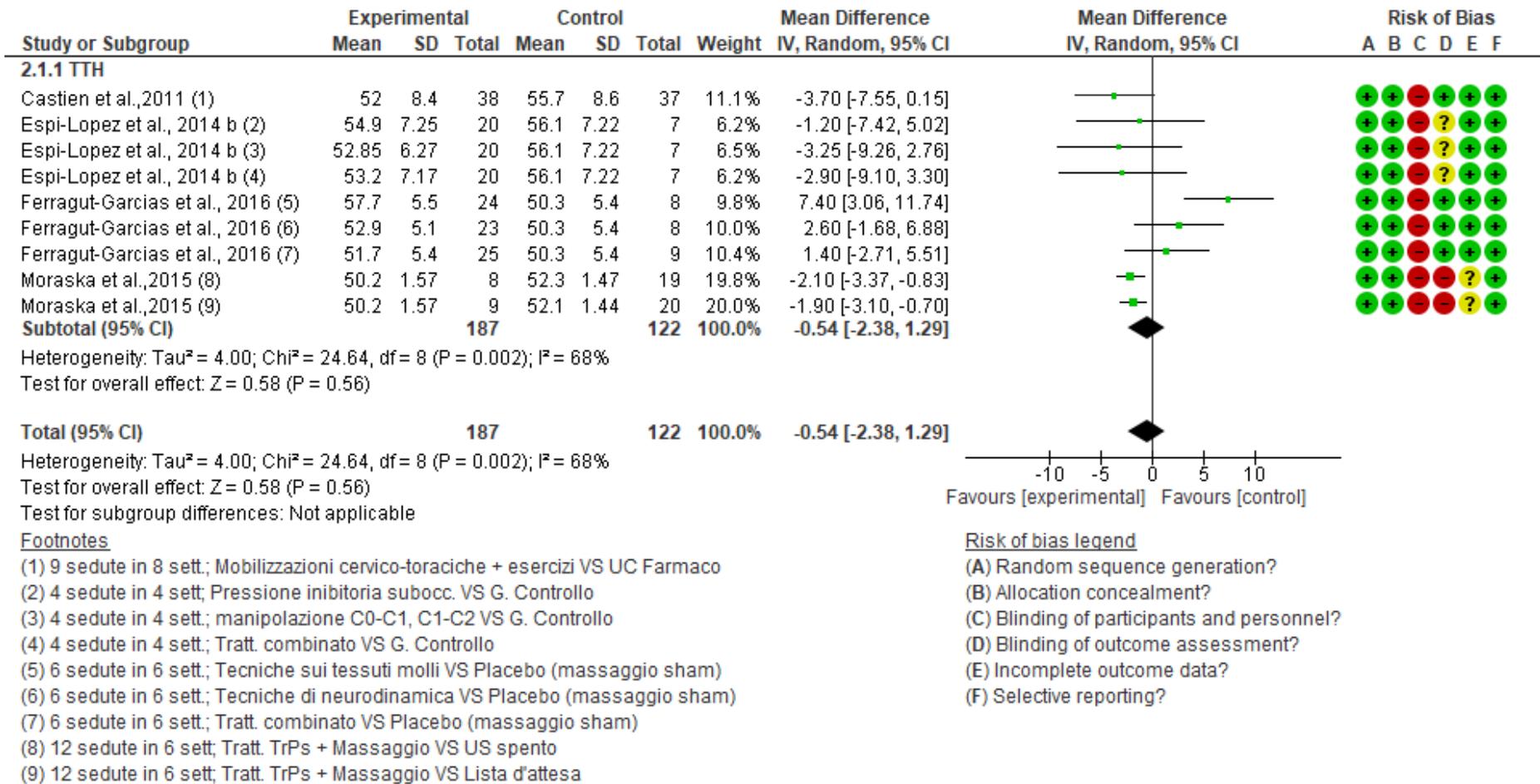


Figura 5. Forest plot of comparison: Manual therapy vs Usual care (Run-out), outcome: HDI

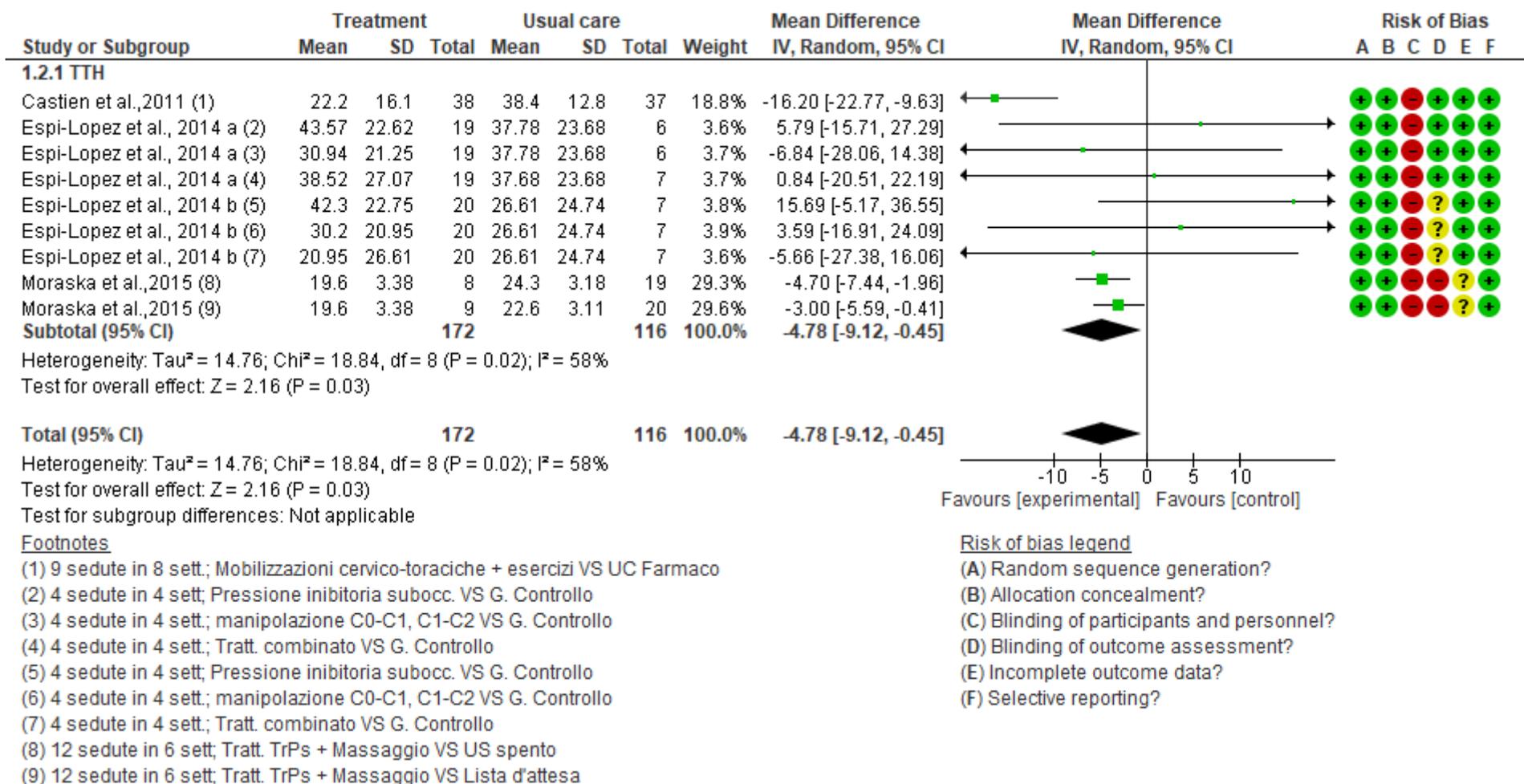


Figura 6. Forest plot of comparison: Manual therapy vs Usual care (Follow-up), outcome: HDI

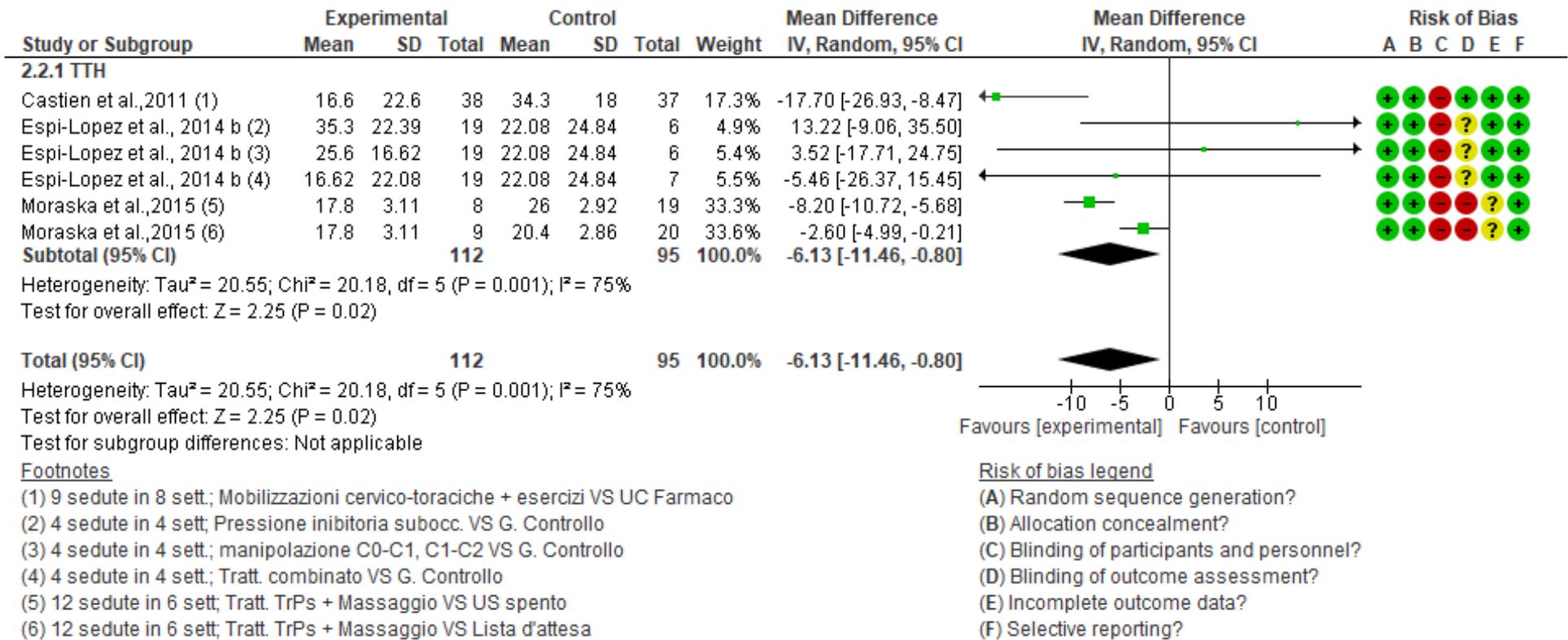


Tabella 5. Summary of findings and quality of assessment HIT-6, HDI (run-out).

No of studies	Study design	Risk of bias	Certainty assessment				No of patients		Effect		Certainty	Importance
			Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Manual therapy	Usual care (Run-out)	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
HIT-6 (Scale from: 36 to to)												
5	randomised trials	serious ^{a,b,c}	very serious ^d	not serious	very serious ^{e,f}	none	222	192	-	MD 1.17 lower (3.34 lower to 0.99 higher)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
HIT-6 - TTH (Scale from: 36 to 78)												
4	randomised trials	serious ^{a,b,c}	very serious ^d	not serious	serious ^e	none	187	122	-	MD 0.1 higher (2.01 lower to 2.22 higher)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
HIT-6 - MH (Scale from: 36 to 78)												
1	randomised trials	serious ^a	serious ^f	not serious	very serious ^{e,f}	none	35	70	-	MD 7.43 lower (10.52 lower to 4.34 lower)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
HDI - TTH (Scale from: 0 to 100)												
4	randomised trials	serious ^{a,b,c}	serious ^g	not serious	serious ^e	none	172	116	-	MD 4.78 lower (9.12 lower to 0.45 lower)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL

CI: Confidence interval; **MD:** Mean difference; TTH, tension type headache; MH, migraine; CGH, cervicogenic headache.

a. Lack of blinding of participants and personnel. b. Lack of blinding of outcome assessment. c. Unclear incomplete outcome data. d. High heterogeneity ($I^2 > 75\%$)

e. Less than 400 subjects. f. Only one trial. g. Moderate heterogeneity ($50 < I^2 < 75\%$). h. No allocation concealment.

Tabella 6. Summary of findings and quality of assessment SF-36, SF-12 (run-out).

No of studies	Study design	Risk of bias	Certainty assessment				Other considerations	No of patients		Effect		Certainty	Importance
			Inconsistency	Indirectness	Imprecision			Manual therapy	Usual care (Run-out)	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
SF-36 (Scale from: 0 to 100)													
2	randomised trials	serious ^{a,b,h}	serious ^f	not serious	serious ^e	none	54	53	-	MD 23.65 higher (22.46 higher to 24.84 higher)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT	
SF-36 - CGH, MH, TTH (Scale from: 0 to 100)													
1	randomised trials	serious ^a	serious ^f	not serious	very serious ^{e,f}	none	33	32	-	MD 23.65 higher (22.46 higher to 24.84 higher)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT	
SF-36 - MH (Scale from: 0 to 100)													
1	randomised trials	very serious ^{a,b,h}	serious ^f	not serious	very serious ^{e,f}	none	21	21	-	see comment	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT	
SF-12 – TTH													
1	randomised trials	serious ^a	serious ^f	not serious	very serious ^{e,f}	none	57	19	-	MD 0.3 lower (1.88 lower to 1.28 higher)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT	

CI: Confidence interval; **MD:** Mean difference; TTH, tension type headache; MH, migraine; CGH, cervicogenic headache.

a. Lack of blinding of participants and personnel. b. Lack of blinding of outcome assessment. c. Unclear incomplete outcome data. d. High heterogeneity ($I^2 > 75\%$)

e. Less than 400 subjects. f. Only one trial. g. Moderate heterogeneity ($50 < I^2 < 75\%$). h. No allocation concealment.

Tabella 7. Summary of findings and quality of assessment HIT-6, HDI (follow-up).

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Manual therapy	Usual Care (Follow-up)	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
HIT-6 - TTH												
4	randomised trials	serious _{a,b,c}	serious ^d	not serious	serious ^e	none	187	122	-	MD 0.54 lower (2.38 lower to 1.29 higher)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
HDI – TTH												
3	randomised trials	serious _{a,b,c}	serious ^d	not serious	serious ^e	none	112	95	-	MD 6.13 lower (11.46 lower to 0.8 lower)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL

CI: Confidence interval; **MD:** Mean difference; TTH, tension type headache; MH, migraine; CGH, cervicogenic headache.

a. Lack of blinding of participants and personnel. b. Lack of blinding of outcome assessment. c. Unclear incomplete outcome data. d. High heterogeneity ($I^2 > 75\%$)

e. Less than 400 subjects. f. Only one trial. g. Moderate heterogeneity ($50 < I^2 < 75\%$). h. No allocation concealment.

Tabella 8. Summary of findings and quality of assessment outcome SF-36, SF-12 (follow-up).

№ of studies	Study design	Certainty assessment					№ of patients		Effect		Certainty	Importance
		Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Manual therapy	Usual Care (Follow-up)	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
SF-36												
2	randomised trials	serious ^{a,b,f}	serious ^g	not serious	serious ^e	none	54	53	-	MD 18.65 higher (17.47 higher to 19.83 higher)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
SF-36 - CGH, MH, TTH												
1	randomised trials	serious ^a	serious ^g	not serious	serious ^{e,g}	none	33	32	-	MD 18.65 higher (17.47 higher to 19.83 higher)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
SF-36 - MH												
1	randomised trials	very serious ^{a,b,f}	serious ^g	not serious	serious ^{e,g}	none	21	21	-	see comment	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
SF-12 – TTH												
1	randomised trials	serious ^a	serious ^g	not serious	serious ^{e,g}	none	57	19	-	MD 0.8 higher (0.57 lower to 2.17 higher)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT

CI: Confidence interval; **MD:** Mean difference; TTH, tension type headache; MH, migraine; CGH, cervicogenic headache.

a. Lack of blinding of participants and personnel. b. Lack of blinding of outcome assessment. c. Unclear incomplete outcome data. d. High heterogeneity ($I^2 > 75\%$)

e. Less than 400 subjects. f. Only one trial. g. Moderate heterogeneity ($50 < I^2 < 75\%$). h. No allocation concealment.

4. DISCUSSIONE

Nella revisione sono stati inclusi nove studi [58-66]: sei studi indagavano il *TTH* [58,59,60,62,63,66], uno il *CGH* [61] e due il *MH* [64,65]. L'intera popolazione era composta da 683 soggetti (età media 42 ± 7.6) con una significativa maggioranza di soggetti di sesso femminile (549 F, 80.4%).

Dei nove studi, sei sono stati inclusi nella meta-analisi [58,59,62,63,64,66], dalla quale emergevano risultati contrastanti. L'analisi delle due scale HDI e HIT-6 mostrava infatti come vi fossero miglioramenti significativi nei punteggi della scala HDI sia al *run-out* che al *follow-up*, ma non nell'HIT-6 dove i risultati non erano significativi ad entrambe le misurazioni.

Si è dunque indagato sui possibili fattori che potessero spiegare tali risultati. In prima analisi sono state valutate le proprietà psicometriche di entrambe le scale e diversi studi confermavano le ottime proprietà psicometriche delle stesse [69, 87-89].

Data l'elevata eterogeneità emersa dall'analisi degli studi sono stati comparati gli studi per disegno, diagnosi e intervento: ma non sono emerse differenze significative negli studi confrontati sia per quanto concerne le caratteristiche dei partecipanti (tutti ETTH/CTTH; prevalenza sesso femminile), sia per le caratteristiche di intervento e sia per le modalità di conduzione dello studio.

In seguito, col fine di approfondire l'analisi, sono stati comparati e analizzati gli studi [58,59,63] ed esclusi [62,66] in modo da confrontare gli stessi studi che utilizzavano sia l'HDI che l'HIT-6. Dall'analisi è emerso come il risultato fosse irrilevante a favore del trattamento nell'HIT-6 nel *run-out* (MD -1.44; 95% CI da -3.60 a 0.71) vs (MD -1.17; 95% CI da -3.34 a 0.99) e poco più significativo al follow-up (MD -2.10; 95% CI -2.93, -1.27) vs (MD -0.54; 95% CI da -2.38 a 1.29) dovuto alla scarsa significatività dello studio Ferragut-Garcias et al. presente nell'analisi completa [66].

Dato che confrontando gli stessi studi, venivano confermati i medesimi risultati, si è passato alla valutazione dei costrutti delle due scale: entrambe indagano sia l'aspetto emotivo che le componenti funzionali del mal di testa, ma sembrerebbe che nell'HDI venga indagata maggiormente la componente funzionale. Quest'ultima sembra mostrare un miglioramento più significativo in termini di *mean difference* e dunque di relativo *effect size* rispetto al confronto con le componenti emozionali così come emerge

dagli studi Espi-Lopez et al. a-b [62,63] che sono gli unici ad analizzare le due componenti singolarmente. Questo spiegherebbe il maggior miglioramento nei punteggi HDI rispetto all' HIT-6, in quanto la componente funzionale avrebbe un peso differente a discapito della componente emozionale che presa in analisi singolarmente presenterebbe dunque risultati peggiori in entrambe le scale. Questa incongruenza potrebbe essere dunque giustificata da un miglioramento delle componenti funzionali mentre gli aspetti emozionali non sembrerebbero avere miglorie dal trattamento manuale.

Dalla meta-analisi è emerso inoltre che nell'*outcome* HIT-6 al *run-out* il risultato era significativo nel *MH* ma non nel *TTH*: nello studio Cerritelli et al. [64] il trattamento manuale in pazienti con *Migraine* rispetto al gruppo placebo e al trattamento farmacologico mostrava un netto miglioramento ($P < 0.00001$); nel *TTH* i miglioramenti più significativi si evidenziavano negli studi: Moraska et al. [59], in particolare nel gruppo trattamento rispetto alla lista d'attesa (MD -2.30; 95 % CI -3.48, -1.12); in Castien et al. [58] le mobilizzazioni cervico-toraciche rispetto al farmaco determinavano un significativo miglioramento nel punteggio (MD -5.10; 95 % CI -8.18, -2.02); in Espi-lopez et al. b [63] il risultato era significativo solo nel gruppo che comparava l'intervento manipolativo al controllo, mentre in Ferragut-Garcias et al. [66] i risultati non erano significativi.

Valutando gli studi presenti in questa analisi (figura 3) è emerso come nel *TTH* il trattamento variava dalle quattro alle dodici sedute fino ad un periodo massimo di 8 settimane rispetto allo studio Cerritelli et al. [64] nel quale le sedute (otto) erano distribuite nell'arco di sei mesi. Un periodo di trattamento, significativamente più lungo rispetto agli studi sul *TTH*, potrebbe spiegare la differenza mostrata nei risultati al di là del differente meccanismo fisiopatologico delle due cefalee.

L'analisi dell'*outcome* HDI al *follow-up* ha evidenziato inoltre un miglioramento nei risultati rispetto al *run-out*: questo miglioramento, favorito anche dalla non significatività dello studio Espi-Lopez et al. a [62], presente al *run-out* ma non al *follow-up*, evidenziava sia l'efficacia del trattamento manuale nel medio-lungo termine sia l'importanza delle indicazioni di profilassi fornite dagli operatori nel corso del trattamento.

5. LIMITAZIONI

La revisione attuale presenta alcune limitazioni: non sono stati inclusi nella ricerca RCT non pubblicati o RCT provenienti da altri database di ricerca diversi da quelli utilizzati; i criteri di inclusione erano limitati a sole tre lingue, e dunque potrebbe essersi verificato un bias di pubblicazione; l'alta variabilità dei trattamenti manuali utilizzati ha impedito di identificare la tecnica più efficace tra quelle proposte; la maggiore prevalenza di donne nei tre differenti sottogruppi potrebbe rendere i risultati meno applicabili alla popolazione generale, nonostante diversi studi hanno determinato che il genere femminile costituisce un fattore di rischio per le cefalee ed in particolare per *MH* e *TTH* [90,91]. Non pregiudica la qualità dello studio il fatto che non sia stata garantita la totale cecità dei terapisti e dei soggetti a causa della natura degli interventi fisioterapici che rende impossibile ottenere la completa cecità di questi.

6. CONCLUSIONI

Sebbene i singoli RCT evidenzino come già a un mese dall'inizio del trattamento vi sia stato un miglioramento nei parametri QoL e che differenti tecniche di Terapia Manuale possano comportare miglioramenti significativi rispetto alla *usual care*, non provocando alcun effetto avverso, i risultati devono essere interpretati con cautela a causa della discrepanza dei risultati emersi dalla meta-analisi e della debolezza del livello di evidenza, dovuto al moderato *Risk of Bias* all'interno degli studi e alla presenza di *follow-up* a breve termine (eccetto per gli studi Castien et al. [58] e Uthaikeup et al. [61] i cui rispettivi *follow-up* erano a 6 e a 9 mesi).

Data la discrepanza dei risultati e l'evidenza bassa necessiterebbero ulteriori studi per poter affermare che il trattamento manuale abbia un'effettiva efficacia nel migliorare la qualità della vita in persone con *TTH*, *MH* e *CGH*.

Bibliografia

1. Stovner LJ, Hagen K, Jensen R, et al. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia* 2007;27(3):193–210.
2. Molarius A, Tegelberg A. Recurrent headache and migraine as a public health problem - a population-based study in Sweden. *Headache*, 2006; 46:73-81.
3. Bingevors K, Isacson D. Epidemiology, co-morbidity, and impact on health-related quality of life of self-reported headache and musculoskeletal pain - a gender perspective. *Eur J Pain*. 2004; 8:435-50.
4. Göbel H. The International Classification of Headache Disorders 3rd edition; tratto da <https://www.ichd-3.org/>.
5. Jensen R, Stovner L. Epidemiology and comorbidity of headache. *Lancet Neurol*. 7, 2008; 354-361.
6. Grande RB, Aaseth K, Gulbrandsen P, Lundqvist C, Russell MB. Prevalence of primary chronic headache in a population-based sample of 30- to 44-year-old persons. The Akershus study of chronic headache. *Neuroepidemiology* 2008; 30(2):76-83.
7. Headache Classification Committee of the International Headache Society Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia*. 1988;8(Suppl 7):1–96.
8. Sjaastad O, Fredriksen TA, Pfaffenrath V. Cervicogenic headache: diagnostic criteria. The Cervicogenic Headache International Study Group. *Headache*. 1998;38(6):442–445.
9. Fredriksen T, Antonaci F, Sjaastad O. Cervicogenic headache: too important to be left un-diagnosed. *J Headache Pain*. 2015; 16:6. Published online 2015 Jan 20. doi: 10.1186/1129-2377-16-6
10. Stovner L, Hagen K, Jensen R, et al. The global burden of headache: A documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia* 2007;27:193–210.

11. Lipton RB, Liberman JN, Kolodner KB, et al. Migraine headache disability and health-related quality-of-life: A population-based case-control study from England. *Cephalalgia* 2003;23:441–450.
12. Goadsby PJ, Charbit AR, Andreou AP, Akerman S and Holland PR. Neurobiology of Migraine. *Neuroscience* 2009; 161: 327–341.
13. May A, Goadsby PJ. The trigeminovascular system in humans: pathophysiologic implications for primary headache syndromes of the neural influences on the cerebral circulation. *J Cereb Blood Flow Metab* 1999; 19: 115–127.
14. Pietrobon D, Striessnig J. Neurobiology of migraine. *Nat Rev Neurosci* 2003; 4: 386–398.
15. Anttila V, Stefansson H, Kallela M, Todt U, Terwindt GM, Calafato MS, et al. Genome-wide association study of migraine implicates a common susceptibility variant on 8q22.1. *Nat Genet* 2010; 42: 869–873.
16. Felício AC, Bichuetti DB, Celso dos Santos WA, Godeiro CO, Marin LF, Carvalho DS. Epidemiology of primary and secondary headaches in a Brazilian tertiary-care center. *Arq Neuropsiquiatr* 2006; 64(1):41-4.
17. Serrano C, Andrés del Barrio MT, Sánchez-Palomo MJ. Cefalea de tensión. *Medicine* 2007; 9:4473-6.
18. Couppe C, Torelli P, Fuglsang-Frederiksen A, Andersen K, Jensen R. Myofascial Trigger Points are very prevalent in patients with chronic tension-type headache: a double-blinded controlled study. *Clin J Pain* 2007; 23(1):23-4.
19. Haas M, Spegman A, Peterson D, Aickin M, Vavrek D. Dose response and efficacy of spinal manipulation for chronic cervicogenic headache: a pilot randomized controlled trial. *Spine J.* 2010; 10(2):117–28.
20. Anthony M. Cervicogenic headache: prevalence and response to local steroid therapy. *Clin Exp Rheumatol.* 2000; 18(2 Suppl 19):S59–64.

21. Nilsson N. The prevalence of cervicogenic headache in a random population sample of 20-59 year olds. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1995; 20(17):1884–8.
22. Bogduk N, Govind J. Cervicogenic headache: an assessment of the evidence on clinical diagnosis, invasive tests, and treatment. *Lancet Neurol*. 2009;8(10):959–68.
23. Bogduk N. Headache and the neck. In: Goadsby P, Silberstein S, editors. *Headache*. Melbourne, Australia: Butterworth-Heinemann; 1997.
24. Hall T, Ther M, Briffa K, Hoppe D. Clinical Evaluation of Cervicogenic Headache: A Clinical Perspective. *J Man Manip Ther*. 2008; 16(2): 73–80.
25. Edmeads J. Disorders of the neck: Cervicogenic headache. In: Silberstein SD, Lipton RB, Dalessio DJ, editors. *Wolff's Headache and Other Head Pain*. Oxford, UK: Oxford University Press; 2001.
26. Lucas C, Lanteri-Minet M, Massiou H, et al. The GRIM2005 study of migraine consultation in France II. Psychological factors associated with treatment response to acute headache therapy and satisfaction in migraine. *Cephalalgia*. 2007; 27:1398-1407.
27. Pascual J, Lainez MJ, Baos V, Garcia ML, Lopez-Gil A. Predictive model for the Migraine-ACT questionnaire in primary care. *Curr Med Res Opin*. 2007; 23:3033-3039.
28. Matchar D, Harpole L, Samsa G, Jurgelski A, Lipton R B, et al. The Headache Management Trial: A Randomized Study of Coordinated Care; *Headache* 2008; 1295.
29. Granella F, Prudenzano M, Sarchielli P. Linee guida per la diagnosi ed il trattamento delle cefalee primarie. *Roberto Calzetti Editore* 2012. tratto da <http://www.sisc.it/upload/Linee-Guida-Cefalee-Parte-1-1421315319650-4221.pdf>.
30. Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, Freitag F, Reed M, Stewart WF. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology* 2007; 68:343–9.
31. Berger A, Bloudek LM, Varon SF, Oster G. Adherence with migraine prophylaxis in clinical practice. *Pain Pract*. 2012; 12:541–9.

32. Peres MFP, Silberstein S, Moreira F, Corchs F, Vieira DS et al. Patients preference for migraine preventive therapy. *Headache*. 2007; 47:540–5.
33. Sinclair A J, Sturrock A, Davies B, Pract M. Headache management: pharmacological approaches. *Neurol*. 2015 Dec; 15(6): 411–423.
34. Linde M, Gustavsson A Steiner TJ The cost of headache disorders in Europe: the Eurolight project. 2012 May; 19(5):703-11.
35. Kneipp SM, Beeber LL, Linnan LA. Headache and health-related job loss among disadvantaged women. *J Nurse Pract*. 2014; 10(5):316-24.
36. McGeeney BE. Tension-type headache. *Tech Reg Anesth Pain Manag*. 2009; 13:16-19.
37. Sun-Edelstein C, Mauskop A. Alternative Headache Treatment: Nutraceuticals, Behavioral and Physical Treatment. *Curr Headache*. 2011; 469-83.
38. Day MA, Thorn BE, Rubin NJ. Mindfulness-based cognitive therapy for the treatment of headache pain: A mixed-methods analysis comparing treatment responders and treatment non-responders. *Complement Ther Med*. 2014; 22:278-85.
39. Houle TT, Butschek RA, Turner DP, et al. Stress and sleep duration predict headache severity in chronic headache sufferers. *Pain*. 2012; 153:2432-40.
40. Koushede V, Hansen EH, Andersen A, et al. Young adults' medicine use for headache: The combined effect of socioeconomic position and perceived stress, and the contribution of sense of coherence. *Res Social Adm Pharm*. 2012; 8:533-41
41. Bronfort G, Nilsson N, Haas M, Evans R, Goldsmith CH, Assendelft WJ, Bouter LM. Non-invasive physical treatments for chronic/recurrent headache. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004; (3):CD001878.
42. Lenssinck ML, Damen L, Verhagen AP, Berger MY, Passchier J, Koes BW. The effectiveness of physiotherapy and manipulation in patients with tension-type headache: a systematic review. *Pain*. 2004; 112(3):381–388.

43. Fernandez-de-Las-Penas C, Alonso-Blanco C, Cuadrado ML, Miangolarra JC, Barriga FJ, Pareja JA. Are manual therapies effective in reducing pain from tension-type headache: a systematic review. *Clin J Pain*. 2006; 22(3):278–285.
44. Chaibi A, Russell MB. Manual therapies for cervicogenic headache: a systematic review. *J Headache Pain*. 2012; 13(5):351–359.
45. Posadzki P, Ernst E. Spinal manipulations for tension-type headaches: a systematic review of randomized controlled trials. *Complement Ther Med*. 2012; 20(4):232–239.
46. Chaibi A, Tuchin PJ and Russel MB. Manual therapies for migraine: a systematic reiew. *J Headache Pain*. 2011; 12:127-33.
47. Hoving JL, Koes BW, de Vet HC, van der Windt DA et al. Manual therapy, physical therapy, or continued care by a general practitioner for patients with neck pain. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2002; 136:713–722.
48. Farrell JP, Jensen GM. Manual therapy: a critical assessment of role in the profession of physical therapy. *Phys Ther*. 1992; 72:843–852.
49. Fitzgerald GK, McClure PW, Beattie P, Riddle DL. Issues in determining treatment effectiveness of manual therapy. *Phys Ther*. 1994; 74:227–233.
50. Jette AM, Delitto A. Physical therapy treatment choices for musculoskeletal impairments. *Phys Ther*. 1997; 77:145–154.
51. Maitland GD, Hengeveld E, Banks K, English K. Maitland's Vertebral Manipulation (7thed.) London: *ButterworthHeinemann*, 2005; 272-300.
52. Youssefa E F, Shanba A. Press Mobilization versus massage therapy in the treatment of cervicogenic headache: a clinical study. *Journal of Back and Musculoskeletal Rehabilitation* 26. 2013; 17:17-24.
53. Ajimsha MS, Al-Mudahka NR, Al-Madzhar JA. Effectiveness of myofascial release: systematic review of randomized controlled trials. *J Bodyw Mov Ther*. 2015 Jan; 19(1):102-12.

54. Dommerholt J, McEvoy J. Myofascial trigger point release approach. Orthopaedic manual physical therapy: from art to evidence. In: *Wise CH. (Editor)*. Philadelphia: FA Davis; 2010.
55. Llamas-Ramos R, Pecos-Martín D, Gallego-Izquierdo T. Comparison of the short-term outcomes between trigger point dry needling and trigger point manual therapy for the management of chronic mechanical neck pain: a randomized clinical trial. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2014 Nov; 44(11):852-61.
56. Riley DA, Van Dyke JM.; The effects of active and passive stretching on muscle length. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2012 Feb;23(1):51-7.
57. Christopher Quinn, Clint Chandler, Albert Moraska. Massage Therapy and Frequency of Chronic Tension Headaches. *Am J Public Health*. 2002 October; 92(10): 1657–1661.
58. Castien R. F, van der Windt D, Grooten A, Dekker J. Effectiveness of manual therapy for chronic tension-type headache: a pragmatic, randomised, clinical trial. *Cephalalgia* 2011; 31(2) 133–143.
59. Moraska AF, Stenerson L, Butryn N, Krutsch JP, Schmiede SJ, Mann JD. Myofascial trigger point-focused head and neck massage for recurrent tension-type headache: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Clin J Pain*. 2015 Feb; 31(2):159-68.
60. Espí-López GV, Rodríguez-Blanco C, Oliva-Pascual-Vaca A, Molina-Martínez F, Falla D. Do manual therapy techniques have a positive effect on quality of life in people with tension-type headache? A randomized controlled trial. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2016; 52:447–56.
61. Uthaikeup S, Assapun J, Watcharasakul K, Jull G. Effectiveness of physiotherapy for seniors with recurrent headaches associated with neck pain and dysfunction: a randomized controlled trial. *Spine J*. 2017 Jan; 17(1):46-55.
62. Espí-López GV, Rodríguez-Blanco C, Oliva-Pascual-Vaca A, Benítez-Martínez JC, Lluch E, Falla D. Effect of manual therapy techniques on headache disability in patients with tension-type headache. Randomized controlled trial. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2014; 50:641–7.

63. Espí-López GV, Gómez-Conesa A, Gómez AA, Martínez JB, Pascual-Vaca AO, Blanco CR. Treatment of tension-type headache with articulatory and suboccipital soft tissue therapy: a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Bodyw Mov Ther.* 2014; 18:576—85
64. Cerritelli F, Ginevri L, Messi G, Caprari E, Di Vincenzo M, Renzetti C, Cozzolino V et al. Clinical effectiveness of osteopathic treatment in chronic migraine: 3-Armed randomized controlled trial. *Complementary Therapies in Medicine* 2015; 23:149—156.
65. Voigt K, Liebnitzky J, Burmeister U, Sihvonen-Riemenschneider H, Beck M, Voigt R, Bergmann A. Efficacy of osteopathic manipulative treatment of female patients with migraine: results of a randomized controlled trial. *J Altern Complement Med.* 2011 Mar; 17(3):225-30.
66. Ferragut-Garcías A, Plaza-Manzano G, Rodríguez-Blanco C, Velasco-Roldán O, Pecos-Martín D, Oliva-Pascual-Vaca J, et al. Effectiveness of a treatment involving soft tissue techniques and/or neural mobilization techniques in the management of the tension-type headache: a randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil.* 2017; 98:211—9.
67. Burholt V, Nash. Short Form 36 (SF-36) health survey questionnaire: Normative data for wales. *Journal of Public Health (Oxf).* 2011; 33(4), 587—603.
68. Kosinski M, Bayliss MS, Bjorner JB, Ware JE Jr, Garber WH, Batenhorst A, Cady R et al. A six-item short-form survey for measuring headache impact: the HIT-6. *Qual Life Res.* 2003 Dec; 12(8):963-74
69. Kawata AK, Coeytaux RR, Devellis RF, Finkel AG, Mann JD, Kahn K. Psychometric properties of the HIT-6 among patients in a headache-specialty practice. *Headache.* 2005 Jun; 45(6):638-43
70. Coeytaux RR, Kaufman JS, Chao R, Mann JD, Devellis RF. Four methods of estimating the minimal important difference score were compared to establish a clinically significant change in Headache Impact Test. *J Clin Epidemiol.* 2006; 59:374—380.

71. Usai S, Grazi L, D'Amico D, Andrasik F, Bussone G. Reduction in the impact of chronic migraine with medication overuse after day-hospital withdrawal therapy. *Neurol Sci*. 2008; 29(Suppl 1):S176–S178.
72. Jacobson, Aggarwal; The Henry Ford Hospital Headache Disability Inventory (HDI); *Neurology*. 1994; 44(5):837-42.
73. Jacobson GP, Ramadan NM, Norris L, et al. Headache Disability Inventory (HDI): short-term test-retest reliability and spouse perceptions. *Headache*. 1995; 35:534–539.
74. Shamseer L, Moher D, Clarke M et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation; *BMJ*. 2015 Jan 2;350:g7647.
75. Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milano; Qualità della vita e stato di salute; tratto da <http://crc.marionegri.it/qdv/index.php?page=sf12>.
76. Castien RF, Blankenstein AH, Windt DA, et al. Minimal clinically important change on the Headache Impact Test-6 questionnaire in patients with chronic tension-type headache. *Cephalalgia*. 2012; 32:710–714.
77. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *The PRISMA Group*. 2009; PLoS Med 6(6):e1000097.
78. Higgins JPT, Altman DG and Sterne JAC; Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. In: Higgins JPT and Green S (editors). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions, version 5.1.0*. tratto da: <http://training.cochrane.org/handbook>.
79. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* (1986) 7:177–88.
80. Higgins JPT, Deeks JJ, Altman DG. Chapter 16: Special topics in statistics. In: Higgins JPT, Green S, editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 5.1.0. e Cochrane Collaboration 2011*. tratto da: <http://handbook-5-1.cochrane.org/>.

81. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* (2003) 327:557–60.
82. Cochrane Collaboration. *Review Manager (RevMan) Version 5.3*. Copenhagen: e Nordic Cochrane Center 2014. tratto da: <http://community.cochrane.org/tools/review-production-tools/revman-5/about-revman-5>.
83. Higgins JPT, Green S (eds). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. *The Cochrane Collaboration*, 2011. tratto da: <http://www.cochrane-handbook.org>. Accessed 8 April 2013.
84. Guyatt G, Oxman A. D, Akl E et al. GRADE guidelines: 1. Introduction - GRADE evidence profiles and summary of findings tables. tratto da: <https://ohsu.pure.elsevier.com/en/publications/grade-guidelines-1-introduction-grade-evidence-profiles-and-summa-2>.
85. Schunemann HJ, Oxman AD, Brozek J, et al. GRADE: Assessing the quality of evidence for diagnostic recommendations. *ACP J Club* 2008; 149: 2.
86. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: An emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008; 336: 924–926.
87. Sajadinejad, Mohammadi, Ashgahzadeh. The evaluation of psychometric properties of headache disability inventory in the headache patients. *J Shahrekord Univ Med Sci* 2007, 9(1): 55-62.
88. Jacobson, Ramadan, Aggarwal, Newman. The Henry Ford Hospital Headache Disability Inventory (HDI). *Neurology*. 1994 May; 44(5):837-42.
89. Yang, Rendas-Baum, Varon, Mark Kosinski. Validation of the Headache Impact Test (HIT-6™) across episodic and chronic migraine; *Cephalalgia*. 2011 Feb; 31(3): 357–367.
90. Jessica Ailani. Tension-Type Headache and Women: Do Sex Hormones Influence Tension-Type Headache?. *Curr Pain Headache Rep*. 2010; 14:436–440.

91. Burch RC, Loder S, Loder E, Smitherman TA. The prevalence and burden of migraine and severe headache in the United States: updated statistics from government health surveillance studies. *Headache*. 2015 Jan; 55(1):21-34.