UNIVERSITÀ DEGLI STUDI
DI GENOVA

campus savon

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. 2018/2019
Campus Universitario di Savona

Efficacia degli interventi utilizzati dai fisioterapisti nel trattamento delle cefalee; revisione sistematica con meta-analisi.

Candidato:

Dott.ssa Ft Delaiti Beatrice

Dott.ssa Ft Giorgis Giulia

Relatore:

Dott. Ft. OMPT Luca Falsiroli Maistrello

INDICE

ABSTRACT……4

1. BACKGROUND……6

1.1 CLASSIFICAZIONE DELLE CEFALEE……6

1.1.1 EMICRANIA……6

1.1.1.1 CRITERI DIAGNOSTICI SECONDO IHS……7

1.1.2 CEFALEA DI TIPO MUSCOLO-TENSIVA……7

1.1.2.1 CRITERI DI CLASSIFIACAZIONE SECONDO IHS…8

1.1.3 CEFALEA CERVICOGENICA……8

1.1.3.1 CRITERI DI CLASSIFICAZIONE SECONDO IHS……8

1.1.3.2 CRITERI DIAGNOSTICI SECONDO GRUPPO SJASTAAD……9

1.2 PATOGENESI……9

1.2.1 EMICRANIA……9

1.2.2 CEFALEA MUSCOLO-TENSIVA……10

1.2.3 CEFALEA CERVICOGENICA……11

1.3 TRATTAMENTO DELLE CEFALEE……11

1.4 INTERVENTI DEI FISIOTERAPISTI NELLA GESIONE DELLE CEFALEE……12

1.5 SCOPO DELLA REVISIONE……13

2. METODI…….14

2.1 CRITERI DI INCLUSIONE……14

2.2 CRITERI DI ESCLUSIONE……14

2.3 TIPI DI OUTCOME……14

2.4 STRATEGIE DI RICERCA……15

2.5 SELEZIONE DEGLI STUDI……16

2.6 ESTRAZIONE DEI DATI……16

2.7 ANALISI E SINTESI DEI DATI……16

2.8 RISCHIO DI BIAS NEGLI STUDI……17

3. RISULTATI……18

3.1 ARTICOLI INCLUSI……18

3.2 ESTRAZIONE DEI DATI……19

3.3 RISCHIO DI BIAS.....28
3.4 OUTCOME DEGLI STUDI.....30
3.5 SINTESI DEI RISULTATI.....30
3.5.1 EFFETTI SULLA DURATA.....30
3.5.1.1 EFFETTI SULLA TTH.....31
3.5.1.2 EFFETTI SULLA MH.....32
3.5.1.3 EFFETTI SULLA CGH.....32
3.5.1.4 EFFETTI SULLA MIXED HEADACHE.....32
3.5.2 EFFETTI SULLA FREQUENZA.....32
3.5.2.1 EFFETTI SULLA TTH.....33
3.5.2.2 EFFETTI SULLA MH.....34
3.5.2.3 EFFETTI SULLA CGH.....34
3.5.2.4 EFFETTI SULLA MIXED HEADACHE.....34
3.5.3 EFFETTI SULL'INTENSITÀ.....34
3.5.3.1 EFFETTI SULLA TTH.....35
3.5.3.2 EFFETTI SULLA MH.....36
3.5.3.3 EFFETTI SULLA CGH.....36
3.5.3.4 EFFETTI SULLA MIXED HEADACHE.....36
4. DISCUSSIONE….....38
5. LIMITAZIONI.....39
6. CONCLUSIONI.....40

ABSTRACT

Background: La cefalea è uno dei problemi che maggiormente riscontriamo nella nostra pratica clinica. Secondo l'*International Classification of Headache Disorders* si possono suddividere le cefalee in due principali famiglie: primarie e secondarie. In letteratura ci sono diversi approcci terapeutici mirati al trattamento di questo disturbo<: tra questi negli ultimi anni sta prendendo sempre più efficacia la Terapia Manuale.

Obiettivo: Lo scopo della revisione è quello di indagare gli effetti degli interventi utilizzati dai fisioterapisti nella gestione dei pazienti con Emicrania (*MH),* Cefalea Muscolo-Tensiva (*TTH)* o Cefalea Cervicogenica (*CGH).*

Metodi: La ricerca è stata effettuata su MEDLINE e PEDro e sono stati inclusi solamente studi randomizzati controllati (RCT). Come *outcomes* sono stati presi in considerazione la frequenza, la durata e l'intensità degli attacchi di mal di testa. La qualità metodologica degli studi inclusi è stata valutata in maniera indipendente dai due autori mediante la *Cochrane Risk of Bias (RoB)*.

Risultati: Dei 23 studi inclusi nella revisione, 16 sono stati inseriti nella meta-analisi riportando complessivamente risultati statisticamente significativi nella durata (MD -1.52; 95% CI da -2.31 a -0.73; $P < 0.00001$; $I^2 = 93\%$), nella frequenza ((MD -1.75; 95% CI da -2.28 a -1.22; $P < 0.00001$; $I^2 = 77\%$) e nell'intensità (MD -11.53; 95% CI da -18.52 a -4.54; $P < 0.00001$; $I^2 = 97\%$). Data la presenza di un'elevata eterogeneità sono state condotte delle sub-analisi per tipo di intervento (*manual therapy, trigger point, exercise*). Da queste è emersa particolare efficacia della terapia manuale nella riduzione della durata degli attacchi nella *MH* (MD -12.09; 95% CI da -18.79 a -5.39; $P = 0.0004$; $I^2 = 96\%$), della frequenza (MD -1.96; 95% CI da -2.33 a -1.59; $P < 0.00001$) e dell'intensità nella *CGH* (MD -17.74; 95% CI da -25.45 a -10.04; $P < 0.00001$; $I^2 = 64\%$). È risultato efficace anche il trattamento dei *trigger point* nella riduzione dell'intensità della cefalea nella TTH (MD -7.70; 95% CI da -9.86 a -5.55; $P < 0.00001$; $I^2 = 23\%$). L'esercizio aerobico è stato ritrovato

solamente in due studi con elevato ROB, riportando nel complesso risultati non statisticamente significativi.

Conclusioni: La terapia Manuale apporta miglioramenti significativi per quanto riguarda la frequenza, l'intensità e la durata nei diversi tipi di cefalea (*TTH, MH,* CGH).

Key word: *Headache, Migraine, Tension Type Headache, Cervicogenic, Manual Therapy, Physical Therapy, Exercise*

1. BACKGROUND

Il mal di testa rappresenta uno dei disturbi più comuni nella pratica medica e un problema sanitario con elevati costi emotivi e psicologici, che influenza fortemente le prestazioni lavorative e la partecipazione sociale. Circa il 50% della popolazione europea ha dichiarato di avere almeno un episodio di cefalea all'anno, con una prevalenza del 61% nel sesso femminile e del 45% in quello maschile (1).

1.1 CLASSIFICAZIONE DELLE CEFALEE

La diagnosi dei vari tipi di cefalea è essenzialmente basata sulle loro caratteristiche cliniche. La terza edizione dell'*International Classification of Headache Disorders* (2) classifica e suddivide le cefalee in due famiglie principali:

- *Primarie*, ossia che non dipendono da alterazioni strutturali, metaboliche o da infezioni. Queste sono: l'Emicrania *(EH)*, la Cefalea Muscolo-tensiva *(TTH)* e la Cefalea a Grappolo *(Cluster)*.
- *Secondarie,* ossia conseguenza di una grave malattia come tumore al cervello, aneurisma, infezione, abuso di sostanze o di una malattia infiammatoria; ma può rappresentare anche un dolore riferito da altre strutture come denti, naso, orecchie o collo. Un tipo di mal di testa secondario è la Cefalea Cervicogenica *(CGH)*.

1.1.1 EMICRANIA

L'emicrania compisce l'11,6% della popolazione generale, nella fascia di età compresa fra i 15 e 49 anni, che corrisponde a quella della massima produttività. Secondo il *Global Burden of Diseases* è considerata una delle patologie più invalidanti e rappresenta la prima causa di disabilità sotto i 50 anni in entrambi i sessi (3).

L'emicrania si presenta in due forme principali: con o senza aura. L'emicrania con aura è caratterizzata da sintomi neurologici focali transitori che di solito precedono il mal di testa. Un attacco di emicrania può essere diviso in fasi a seconda della sua relazione temporale: fase prodromica (precede il mal di testa), fase dell'aura (accompagna il mal di testa) e fase postdromica (dopo la risoluzione del mal di

testa). Nella fase prodromica si riscontrano sintomi quali iper/ipoattività, depressione, voglia di cibi particolari, sbadigli, affaticamento e/o rigidità al collo, che si verifica ore o giorni prima dell'attacco e una fase postdtromica. Tuttavia queste divisioni in fasi possono essere sovrapponibili e variabili. L'emicrania senza aura è una sindrome clinica caratterizzata da cefalea con caratteristiche specifiche e sintomi associati. La disfunzione cognitiva rappresenta infatti un sintomo di emicrania e una causa di disabilità degli attacchi, confermando il fatto che l'emicrania produca delle alterazioni diffuse nella funzione cerebrale. Un'altra forma di emicrania è quella cronica, definita come *"mal di testa che si presenta 15 giorni o più al mese, per più di tre mesi, e che presenta le caratteristiche dell'emicrania per almeno 8 giorni al mese."* (2,4).

1.1.1.1 CRITERI DIAGNOSTICI SECONDO IHS

A. Almeno 5 attacchi1 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:

1. localizzazione unilaterale
2. dolore di tipo pulsante
3. dolore con intensità media o forte
4. aggravata da o che limiti le attività fisiche di routine (per es., camminare, salire le scale)

D. Alla cefalea si associa almeno una delle seguenti condizioni:

1. presenza di nausea e/o vomito
2. presenza di fotofobia e fonofobia

E. Non meglio inquadrata da altra diagnosi ICHD-3

1.1.2 CEFALEA DI TIPO MUSCOLO-TENSIVA

La Cefalea Muscolo-tensiva è la forma più frequente e con maggior interesse sanitario: la sua prevalenza nella popolazione generale ad un anno oscilla tra il 38% e il 2,2%. Si suddivide in due tipologie: episodica *(ETTH)*, che a loro volta è divisa in episodica o sporadica, e cronica *(CTTH)* (2).

1.1.2.1 CRITERI DIAGNOSTICI SECONDO IHS

A. Durata da 30 minuti a 7 giorni

B. Almeno due delle seguenti quattro caratteristiche:

1. localizzazione bilaterale
2. qualità gravativa o costrittiva (non pulsante)
3. intensità lieve o media
4. non aggravata dall'attività fisica di routine,
   come camminare o salire le scale

C. Si verificano entrambe le seguenti condizioni:

1. assenza di nausea e vomito
2. può essere presente fotofobia oppure fonofobia, ma non entrambe

D. Non meglio inquadrata da altra diagnosi ICHD-3

1.1.3 CEFALEA CERVICOGENICA

La Cefalea Cervicogenica definita dalla International Headache Society come cefalea causata da una disfunzione del rachide cervicale e dalle sue componenti ossee, discali e/o dei tessuti molli, solitamente ma non necessariamente accompagnata da dolore al collo (*ICHD-III, 2018*). La prevalenza oscilla tra lo 0,4 e il 2,6% nella popolazione generale e tra il 15 e il 20% nella popolazione con cefalea (5,6).

1.1.3.1 *CRITERI DIAGNOSTICI SECONDO IHS*

A. qualsiasi mal di testa che soddisfi il criterio C
B. segni clinici, laboratoristici e/o radiologici di una malattia o una lesione del rachide cervicale o dei tessuti molli del collo che sia dimostrata essere causa di cefalea
C. evidenza del rapporto di causa-effetto dimostrato da almeno due dei seguenti criteri:

   1. La cefalea si è sviluppata in stretta relazione temporale con l'esordio del disturbo o con la comparsa della lesione cervicale
   2. La cefalea migliora o scompare parallelamente al miglioramento o alla remissione del disturbo o della lesione cervicale
   3. La motilità del collo si riduce e la cefalea peggiora significativamente con

manovre provocative

4. Abolizione della cefalea dopo blocco diagnostico di una struttura cervicale o di un nervo che ad essa si distribuisce Il mal di testa è abolito in seguito a blocco diagnostico di una struttura cervicale o il suo rifornimento nervoso

D. Non meglio inquadrata da altra diagnosi ICHD-3

1.1.3.2 CRITERI DIAGNOSTICI SECONDO GRUPPO SJASTAAD

1. Dolore unilaterale, senza *side shift*
2. Provocato da posizioni non fisiologiche del collo
3. Provocato dalla pressione esterna del collo/area occipitale
4. Riduzione del ROM cervicale
5. Dolore diffuso alla spalla/braccio ipsilaterale
6. Dolore a partenza posteriore, irradiato anteriormente
7. Blocco anestetico diagnostico

1.2 PATOGENESI

1.2.1 *EMICRANIA*

L'emicrania è considerata una patologia poligenica e multifattoriale, alla cui patogenesi concorrono fattori sia ambientali sia genetici.

Si dimostrano alterazioni a livello dei circuiti che collegano talamo e corteccia, ipotalamo, tronco encefalico, amigdala e cervelletto, in coerenza con i cambiamenti nella funzione di sovrapposizione sensoriale e processamento dei network coinvolti nelle vie di elaborazione del dolore e dei circuiti legati all'ansia e all'umore. Evidenze attestano un ruolo primario anche alla genetica per l'azione del peptide correlato al gene della calcitonina *(CGRP)*, come mediatore e importante bersaglio terapeutico. Sembra infatti che venga rilasciato in circolo durante un attacco di emicrania (4).

Inoltre sembra che durante un attacco si verifichi una qualche forma di sensibilizzazione dei neuroni talamici, come si dimostra nei due terzi dei pazienti che lamentano allodinia, ossia un aumento del dolore per stimoli non nocicettivi, soprattutto a livello degli arti superiori. Questa sensibilizzazione andrebbe a rilasciare a livello locale dei marcatori infiammatori che attivano i nocicettori trigeminali. Si pensa che l'attacco di mal di testa derivi dall'attivazione dei nocicettori che innervano

il sistema vascolare intracranico e le meningi, tramite una stimolazione meccanica, elettrica o chimica. Questi nocicettori hanno origine nel ganglio del complesso trigemino-cervicale e che raggiungano la dura madre tramite il ramo oftalamico del nervo trigemino e dai neuroni del ganglio della radice dorsale cervicale superiore. Nonostante questo, diversi studi suggeriscono che i cambiamenti vascolari potrebbero non avere un ruolo primario nel scatenare l'attacco di emicrania (8).

La convergenza delle afferenze intracraniche (viscerali) ed extracraniche (somatiche) sul complesso trigemino-cervicale potrebbe conferire alla percezione del dolore nelle regioni periorbitale e occipitale (9). Studi effettuati in laboratorio hanno mostrato che le informazioni nocicettive trigeminovascolari derivano dalle cellule più caudali, dando una spiegazione anatomica del dolore a livello della parte posteriore della testa nell'emicrania. Un'altra potenziale regione coinvolta nell'attivazione della stimolazione trigeminale è il grigio periacqueduttale (PAG). Infine è stata smentita l'ipotesi vascolare nel dolore dell'emicrania, ossia si è dimostrato che la vasodilatazione dei vasi cranici è semplicemente un epifenomeno dei substrati neurali (8).

1.2.2 CEFALEA MUSCOLO-TENSIVA

Diversi sono i meccanismi patogenetici della cefalea muscolo-tensiva e sembrerebbe che una causa specifica sia ancora sconosciuta. Sono coinvolti sia i meccanismi periferici (come la tensione miofasciale delle strutture pericraniche) che centrali (sensibilizzazione dei neuroni sovraspinali), questo avvalorato dal fatto che nei pazienti con *CTTH* sia presente un quadro di allodinia e iperalgesia (10).

L'alterata percezione del dolore presente nei pazienti con *CTTH* espressa come iperalgesia generalizzata mette in forte legame la *CTTH* con la sensibilizzazione centrale. Come in altri disturbi **cronici** è stato studiato il ruolo dei fattori psicologici e ambientali, dimostrando come ad esempio la depressione aumenti la vulnerabilità della frequenza di attacchi nei pazienti che soffrono di mal di testa. Pertanto ci potrebbe essere una relazione bidirezionale tra depressione e cefalea muscolo-tensiva (11).

La presenza di punti *Tenderness* nel tessuto miofasciale pericranico è correlato all'aumento dell'intensità e della frequenza degli episodi di mal di testa e di conseguenza della rigidità muscolare. Per lungo tempo è stato ipotizzato che la

contrazione muscolare sostenuta nei punti *trigger* miofasciali promuova l'ipossia e l'ischemia dei muscoli del collo e della testa, portando all'aumento della concentrazione di sostanze come il peptide correlato al gene della calcitonina (*CGRP)* e la sostanza P. Di conseguenza si avrebbe un aumento della trasmissione periferica nocicettiva in particolare nei punti *trigger* attivi rispetto a quelli latenti. Pertanto, le strutture miofasciali possono essere associate con la fisiopatologia del *TTH,* mentre la sensibilizzazione centrale sembra derivare da prolungati stimoli nocicettivi dei muscoli miofasciali pericranici e sia una delle cause del *CTTH* (11,12).

1.2.3 CEFALEA CERVICOGENICA

La cefalea cervicogenica è un mal di testa derivante da una disfunzione muscolo-scheletrica segmenti superiori del rachide cervicale (13,14). Le strutture coinvolte sembrano essere le prime tre vertebre cervicale che comprendono le faccette articolari, i muscoli cervicali, i processi uncovertebrali, i legamenti, il disco, le radici e le arterie. C'è una controversia sul segmento maggiormente coinvolto, secondo lo studio di *Bogduk, 2005* (14) è l'articolazione C2/C3, mentre secondo *Hall & Robinson, 2004* (15) sembrerebbe C1/C2 la fonte principale. Il meccanismo alla base del dolore è rappresentato dalla convergenza, a livello del nucleo trigemino-cervicale, delle afferenze nocicettive provenienti dalle strutture cervicali superiori (C1-C2-C3) con quelle trigeminali.

Data la frequente sovrapposizione dei sintomi della cefalea cervicogenica con altre forme di mal di testa (soprattutto con l'emicrania), è importante eseguire una valutazione corretta poiché la *CGH* è il tipo di mal di testa che più di altri sembra rispondere positivamente a lungo termine del trattamento fisioterapico (13).

1.3 TRATTAMENTO DELLE CEFALEE

Secondo le Linee Guida europee e italiane l'approccio primario nel trattamento delle cefalee è quello farmacologico (16,17). Ma uno dei rischi più comuni nella gestione farmacologica delle cefalee (soprattutto nelle forme croniche) è rappresentato dall'abuso di farmaci che può esitare in una *Medication-Overuse Headache (MOH)* ovvero in una *cefalea da abuso di farmaci*, un fenomeno tutt'altro che raro e che presenta una prevalenza tra il 30 e il 72%.

Per questo motivo l'obiettivo generale della *Global Patient Advocacy Coalition* è promuovere l'accesso ad adeguate cure tramite una diagnosi precoce ed accurata dei disordini del mal di testa, promuovere l'integrazione delle terapie non farmacologiche (trattamenti cognitivi-comportamentali, di rilassamento), promuovere l'attenzione ai fattori che influenzano positivamente l'esito di salute della cefalea, tra cui l'esercizio fisico (18).

Alcuni lavori primari e revisioni presenti in letteratura hanno dimostrato che anche interventi di terapia manuale potrebbe avere effetti positivi nella riduzione del dolore e nell'effetto diretto sulla meccanica della colonna cervicale comportando un miglioramento a livello funzionale nei pazienti in tutte le tre tipologie di cefalee, soprattutto nel breve termine. Tutto questo tramite la combinazione di tecniche quali esercizio fisico, trattamento muscolare specifico e miofasciale, stretching, manipolazione ed educazione (19,21).

1.4 INTERVENTI DEI FISIOTERAPISTI NELLA GESTIONE DELLE CEFALEE

Nel 2015 è stata pubblicata una revisione sistematica con Meta Analisi (22) che si è prefissata l'obiettivo di fornire una sintesi dell'efficacia degli interventi usati dai fisioterapisti su durata, intensità e frequenza degli attacchi in pazienti con cefalea muscolo tensiva, emicrania o cefalea cervicogenica.

La revisione si è basata sull'analisi dei risultati di 26 studi randomizzati controllati, pubblicati fino ad agosto 2014.

I trattamenti proposti erano eterogenei in termini di tipologia e posologia degli interventi; gli autori hanno dapprima analizzato i risultati confrontando tutti gli interventi rispetto alla terapia usuale (wait list o farmaco); successivamente hanno raggruppato gli interventi in 5 domini (terapia manuale, trattamento miofasciale, esercizio terapeutico, esercizio aerobico) per valutare i risultati più in dettaglio.

Gli autori hanno concluso che i risultati ottenuti suggeriscono una riduzione statisticamente significativa per quanto riguarda l'intensità, la durata e la frequenza delle cefalee (*MH, TTH, CGH*). Tuttavia la riduzione del dolore e della frequenza nella cefalea cervicogenica non ha prodotto una rilevanza clinicamente significativa.

Come indicato dagli autori, il livello delle evidenze è basso a causa di un basso numero campionario, inadeguato uso della classificazione sulle cefalee e altre carenze metodologiche riducono il livello di confidenza in questi risultati.

La revisione inoltre presenta ulteriori limiti metodologici; secondo la valutazione effettuata mediante la scala AMSTAR2 (23), la revisione mostra un valore di qualità metodologica moderata, a indicare che sono presenti diversi punti deboli, ma nonostante questo può fornire un riepilogo accurato dei risultati degli studi. Un altro limite metodologico è rappresentato da una variazione nell'utilizzo della Cochrane Risk of Bias Tool per quanto riguarda l'item 3-4 dello strumento riferito alla cecità. È stato scelto di applicare un *"non assesment" (NA)*, non previsto dalla versione originale dello strumento stesso. Infine in alcune meta-analisi riguardanti gli studi con più gruppi di confronto (24) è stato commesso l'errore di doppio conteggio dei soggetti che ha portato ad una sovrastima dei risultati.

1.5 SCOPO DELLA REVISIONE

Dalla pubblicazione dell'ultima revisione disponibile (22), sono stati pubblicati numerosi studi riguardanti il trattamento delle cefalee mediante terapia manuale. Lo scopo della presente revisione è quello di indagare gli effetti degli interventi utilizzati dai fisioterapisti nella gestione dei pazienti con Emicrania *MH,* Cefalea Muscolo-Tensiva *TTH* o Cefalea Cervicogenica *CGH,* integrando ed includendo le ultime evidenze disponibili e cercando di garantire il massimo rigore metodologico.

2. METODI

La presente revisione è stata condotta utilizzando le linee guida PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and meta-analyses*) (25). Il protocollo della revisione è stato redatto secondo le indicazioni di PROSPERO *(Prospective Register Of Systematic Reviews)*.

2.1 CRITERI DI INCLUSIONE

- Studi randomizzati controllati (RCT) pubblicati dal 2009 a oggi in lingua inglese o italiana.
- Studi su soggetti adulti (≥ 18 anni) con diagnosi di emicrania, cefalea cervicogenica o di tipo muscolo-tensiva secondo i criteri IHS o Sjaastad.
- Studi che consideravano qualsiasi trattamento manuale somministrato da fisioterapisti, incluse tecniche di tipo passivo (mobilizzazioni e manipolazioni articolari, tecniche muscolari) e attivo (esercizio terapeutico di rinforzo e allungamento) comparato al trattamento standard farmacologico.

2.2 CRITERI DI ESCLUSIONE

- Studi non RCT.
- Popolazione di età inferiore ai 18 anni, con presenza di *red flags* o cefalea di altra origine.
- Studi che confrontano due interventi attivi (es. esrcizio terapeutico *vs* esercizio + manipolazione).
- Studi dove il trattamento veniva effettuato da altre figure diverse dal fisioterapista (massoterapeuta, psicologo, maestro di yoga o di medicina alternativa).
- Studi che utilizzavano terapie fisica (laser, tens, tecar) e metodi invasivi (dry-needling, agopuntura).

2.3 TIPI DI OUTCOME

Gli studi dovevano riportare risultati in almeno uno tra i seguenti *outcome*:

- frequenza degli attacchi (numero di attacchi al mese);

- intensità degli attacchi misurata mediante *Visual Analogue Scale* (VAS – scala analogica visiva) o *Numerical Pain Rating Scale* (NPRS – scala numerica di 10 punti);
- durata degli attacchi (ore o giorni);
- impatto sulla qualità della vita, misurata mediante almeno una delle scale tra *Headache Impact Test (HIT-6)* e *Head Disability Inventory (HDI)*.

2.4 STRATEGIA DI RICERCA

La ricerca è stata effettuata da due autori indipendenti (DB e GG) sui seguenti database: MEDLINE, PEDro e Central Cochrane. La stringa di ricerca è stata costruita utilizzando appositi entry terms opportunamente combinati mediante operatori booleani *"OR"* e *"AND"* secondo la logica del *PICO (P AND I AND C AND O)*

- **Popolazione**:

  ((Migraine disorders[MeSH Terms]) OR (Migraine disorders) OR (migraine headache) OR (Hemicrania Migraine) OR (Tension-Type Headache[MeSH Terms]) OR (Tension-Type Headache) OR (Post-Traumatic Headache[MeSH Terms]) OR (Post-Traumatic Headache) OR (Cervicogenic Headache) OR (Migraine) OR (Tension Type Headache) OR (Post Traumatic Headache) OR (Headache Disorders[MeSH Terms]) OR (Headache Disorders) OR (Headache) OR (Chronic Headache) OR (Chronic Headaches) OR (Episodic Headache) OR (Episodic Headaches) OR (Headache Disorders, Primary[MeSH Terms]) OR (Headache Disorders, Primary) OR (Primary Headaches))
- **Intervento**:

  ((Musculoskeletal Manipulations[MeSH Terms]) OR (Musculoskeletal Manipulations) OR (Manipulation Therapy) OR (Manual Therapy) OR (Mobilizations) OR (Exercise Therapy[MeSH Terms]) OR (Exercise Therapy) OR (Exercise Movement Techniques[MeSH Terms]) OR (Exercise Movement Techniques) OR (Soft Tissue Therapy[MeSH Terms]) OR (Soft Tissue Therapy) OR (Mobilization) OR (Physical Therapy) OR (Manual Therapies) OR (Manipulation Therapies) OR (Spinal Manipulations) OR (Physical Therapy Modalities[MeSH Terms]) OR (Physical Therapy Modalities) OR

(Physical Therapy Technique) OR (Physiotherapy) OR (Physiotherapies) OR (Rehabilitation Exercise) OR (Rehabilitation Exercises))

- **Confronto**:
  ((Placebos[MeSH Terms]) OR (Placebos) OR (Placebo[MeSH Terms]) OR (Placebo) OR (Sham Treatment) OR (Usual Care) OR (Usual Therapy) OR (Massage[MeSH Terms]) OR (Massage) OR (Massage Therapy) OR (Massage Therapies) OR (Myofascial Pain Syndromes[MeSH Terms]) OR (Myofascial Pain Syndromes) OR (Myofascial Trigger Point) OR (Trigger Point) OR (Trigger Points) OR (Self sustained Natural Apophyseal Glide) OR (SNAG) OR (Mulligan))
- **Outcome**:
  ((Pain[MeSH Terms]) OR (Pain) OR (Frequency) OR (Duration) OR (Quality of Life[MeSH Terms]) OR (Quality of Life) OR (Health Related Quality Of Life) OR (HRQOL) OR (Life Quality))

2.1 SELEZIONE DEGLI ARTICOLI

Tutti i risultati della ricerca sono stati scrutinati da due autori (DB e GG) in maniera indipendente applicando i criteri di eligibilità. Sono stati esclusi i record chiaramente ineleggibili basandosi sul titolo e l'*abstract*. Successivamente sono stati reperiti i *full text* degli studi rimasti per valutare la loro ammissibilità per l'inclusione nello studio. Qualsiasi disaccordo tra gli autori è stato risolto per consenso.

2.5 ESTRAZIONE DEI DATI

I dati degli studi sono stati estratti dai due autori (DB e GG) in maniera indipendente e inseriti in una apposita tabella contente Autore, Tipo di Cefalea, Criterio di Classificazione, Intervento, Controllo, Outcome e Follow-Up.

2.6 ANALISI E SINTESI DEI DATI

Tutti gli studi sono stati inseriti nell'analisi descrittiva; gli studi che non fornivano risultati utilizzabili per la valutazione quantitativa degli *outcome* sono stati inclusi nella revisione, ma esclusi dalla meta-analisi.

Gli effetti del trattamento per le misure di *outcome* continue sono stati valutati mediante la differenza media (MD) nel caso di utilizzo uguali scale di valutazione o

mediante la differenza media standardizzata (SMD) se venivano usate scale di valutazione diverse. La varianza è stata espressa con intervalli di confidenza (CI) al 95%. I risultati sono stati inseriti nella meta-analisi utilizzando il metodo della varianza inversa a effetti fissi in caso di assenza di eterogeneità e a effetti variabili in caso di presenza di eterogeneità (26). Per l'analisi, gli studi sono stati raggruppati in base alla classe diagnostica e misura di *outcome*. L'eterogeneità è stata analizzata mediante la statistica I^2 e il test Chi^2; un valore $P<0.05$ indicava un'eterogeneità statisticamente significativa (27).

Per le meta-analisi, sono stati usati i valori medi e le Deviazioni Standard (SD) misurati alla fine del trattamento (*post-treatment*) e all'ultimo *Follow-Up* disponibile. Se le SD non erano riportate negli studi, venivano calcolate dagli errori standard (SE). Per esplorare l'influenza degli studi con alto rischio di *Bias* che poteva portare a errori di interpretazione dei risultati della meta-analisi (28) è stata prevista un'analisi di sensibilità escludendo gli studi con almeno due domini ad alto rischio di *Bias*.

Negli studi inclusi le unità di randomizzazione erano i singoli partecipanti. Quando uno studio presentava più gruppi di confronto i partecipanti venivano distribuiti equamente in altrettanti gruppi aventi uguale SD come suggerito da Higgins et al. (29) al fine di evitare un errore di conteggio di unità.

Per la meta-analisi è stato utilizzato il software *Cochrane Review Manager V5.3* (30).

2.7 RISCHIO DI BIAS NEGLI STUDI

La valutazione del rischio di *Bias* negli RCT è stata effettuata mediante lo strumento *Risk of Bias Tool* (31) della *Cochrane Collaboration*, che indaga i seguenti domini:

- *Randomization process*
- *Deviation from intended intervention*
- *Missing outcome data*
- *Measurement of the outcome*
- *Selection of the reported result*

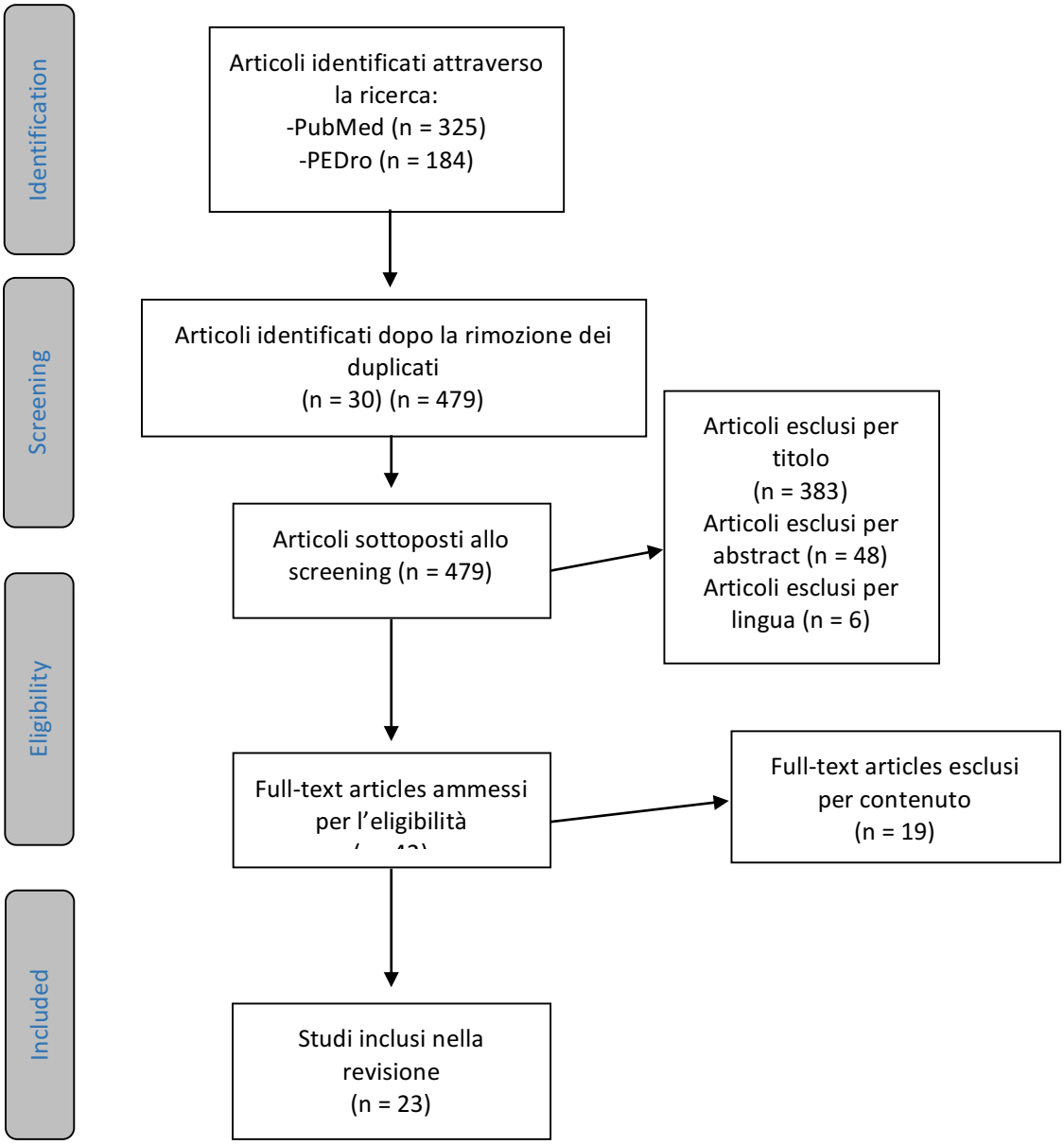
Per ogni dominio è stato assegnato un possibile rischio: *high risk of bias", "some concerns"* o *"low risk of bias"*.

3. RISULTATI

3.1 ARTICOLI INCLUSI

La ricerca su *MEDLINE* e *PEDro* ha prodotto un totale di 479 record dopo la rimozione dei duplicati. Dopo la lettura del titolo e dell'abstract sono stati selezionati 42 articoli. Di questi, dopo la lettura del *full-text,* 23 sono risultati idonei all'inclusione nella revisione (Figura 1).

Figura 1. Diagramma di flusso per identificazione e selezione degli studi



3.2 ESTRAZIONE DEI DATI

Nello studio sono stati inclusi 23 articoli, dei quali, tre riguardano *CGH* (35,36,37), otto il *MH* (39,19,40,41,42,43,44,45), dodici il *TTH* (46,47,48,49,41,50,51,52,53,54,55,56) e uno la *mixed headache -CGH, MH, TTH-* (38) (Tabella 1).

La popolazione presa in esame era composta da 691 soggetti.

Le Cefalee sono state diagnosticate tramite i criteri dell'*International Classification of Headache Disorders (ICHD-II* e *ICHD-III)* e i criteri dell'*International Headache Society (IHS)*, eccetto per gli studi di Malo-Urries et.al., (36) e di Youssef et.al., (37) nei quali sono stati utilizzati i criteri di Sjastaad.

I trattamenti effettuati nei diversi studi comprendevano diverse tecniche di Terapia Manuale: tecniche di release miofasciali (51,52,42,40,53,54,55,47,48,49,56,43,46,19), mobilizzazioni cervicali (42,50,44,36,19,38,37), manipolazioni (39,35,53,54,55,47,48,19) ed esercizio (50,39,35,41,45,38,37). Questi trattamenti sono stati comparati con: placebo (53,54,55,47,46), massaggio sham (51,48,49,37), lista d'attesa (44,46), medicinali di routine (42,40,39,35,56,43,45), nessun trattamento (52,36), usual care (50,19,38) e attività di vita quotidiana (41).

Il numero di trattamento variava da un minimo di 4 sedute a un massimo di 36 sedute per una durata tra i 10' e i 60'.

I tempi di follow-up considerati dagli articoli inclusi nella revisione si estendono dai 15 giorni fino ai 24 mesi (40). Nella maggior parte degli studi era presente un solo follow up, in tre studi (39,35,38) sono stati effettuati due follow up e in due (43,44) ne sono stati effettuati tre. I principali *outcomes* considerati nella revisione sono stati il diario delle cefalee (51,42,50,40,39,35,44,53,54,55,47,48,49,43,56,41,46,19,45,38,37), *HIT-6 Scale* (50,40,49,46,19) e *Head Diasability Inventory (HDI)* (50,53,55,48,46).

AUTORE	TIPO DI CEFALEA	CRITERIO DI CLASSIFICAZIONE	INTERVENTO	CONTROLLO	OUTCOME	FOLLOW UP
Ajimsha et al., 2011	TTH	IHS	Trattamento con protocollo DT-MFR (n= 22) Trattamento con protocollo IDT-MFR (n= 22) 12 sessioni da 60' per 12 settimane	Leggero massaggio con la tecnica miofasciale (n= 12)	Diario delle cefalee: frequenza (no al giorno per 4 settimane) intensità durata	Baseline: 4 settimane Fine trattamento: 12 settimane Dopo trattamento: 4 settimane
Berggreen et al., 2012	TTH	IHS	Una sessione di trattamento trigger point alla settimana per 10 settimane (n=20) Drop out (n=1)	No trattamento (n=19) Drop out (n=3)	Primari: dolore mattutino (VAS). Secondari: dolore serale (VAS), disagio da dolore mattino-sera (VAS), numero di trigger point, consumo di medicinali, punteggio del *McGill's Pain Questionnaire,* punteggio di Short Form (SF-36).	Post trattamento
Bevilaqua-Grossi et al., 2016	MH	IHS	Medicinali (Amitriptilina e Topiramato) più terapia manuale (respirazione diaframmatica, mobilizzazione e trazione cervicale, massoterapia e myofascial release, compressione di trigger points, stretching passivo muscoli del collo) (n=25) 2 volte a settimana per 4 settimane, durata sessione = 50 minuti	Medicinali (Amitriptilina e Topiramato) (n=25)	Primario: frequenza del mal di testa (diario delle cefalee). Secondari: intensità del mal di testa, percezione del cambiamento globale, *pressure pain threshold*, ROM cervicale	Post trattamento (4 settimane) e 1 mese dopo

Castien et al., 2011	TTH	IHS	Terapia Manuale: mobilizzazioni distretto cervico-toracico, esercizi e correzioni posturali (n= 41) Drop out: 1	Usual care: trattamenti secondo le linee guida olandesi: informazione, rassicurazione e farmaci NSAIDs (n= 41) Drop out: 1	Primario: diario delle cefalee: - Frequenza - Intensità - Durata - Farmaci assunti Secondiari: Headache Pain Intensity, AROM, Algometro *Wagner FDK, Partecipant's perceived improvement*, Endurance flessori del collo Qualità della vita: HDI; HIT-6	Baseline Fine trattamento: 8 settimane Follow up: 24 settimane
Cerritelli et al., 2015	MH	ICHD-II	Terapia manuale (rilasciamento miofasciale e legamentoso di tipo osteopatico + terapia farmacologica (n= 35) 8 sessioni di 30' in 6 mesi Terapia sham + terapia farmacologica (n= 35)	Terapia farmacologica (n=35)	Primario: HIT-6 (qualità della vita) Secondario: diario delle cefalee	Baseline Follow up a 24 mesi
Chaibi et al., 2016	MH	ICHD-II	Manipolazione (n= 35) 12 sessioni x 15' in 3 mesi Manipolazione sham (n= 35)	Trattamento farmacologico usuale (n= 34)	Primario: Riduzione del 25% del numero di attacchi in un mese Secondari: miglioramento del 25% nella durata, intensità e nel *Headache Index (HI)*	3, 6 e 12 mesi

Chaibi et al., 2017	CGH	ICHD-II	Manipolazione (n=4) 12 sessioni x 45'in 3 mesi Manipolazione sham (n=4)	Trattamento farmacologico usuale (n=4)	Primario: Riduzione del 25% del numero di attacchi in un mese Secondari: miglioramento del 25% nella durata, intensità e nel *Headache Index (HI)*	3, 6 e 12 mesi
Davidson et al., 2018	MH	IHS	1 seduta di valutazione, 5 di trattamento "Watson Headache Approach": mobilizzazione cervicale tipo Maitland (no HVLA) Durata trattamento: 3-6 settimane (n=54, drop out=28; n valutati=26)	Lista d'attesa, con valutazione 4 settimane prima di iniziare il trattamento (n=47, drop out=29; n valutati=18)	Diario delle cefalee: Intensità del mal di testa, numero di giorni di mal di testa al mese, durata del mal di testa, numero di ore di emicrania, frequenza di utilizzo di farmaci per il mal di testa	4 settimane dopo la fine del trattamento; 3 mesi, 6 mesi e 12 mesi
López et al., 2014 (1)	TTH	IHS	3 gruppi di intervento: 1) trattamento tessuti molli (suboccipitali) (n=20) (drop out=0) 2) manipolazione "occiput atlas axis articulatory" (n=22) (drop out=2) 3) combinazione 1 + 2 (n=20) (drop out=0) 4 trattamenti, 1 volta a settimana, durata=10 min trattamento e 5 di riposo	Placebo (n=22) (dropout=1) test dell'arteria vertebrale e 10 minuti di riposo	Primari: diario delle cefalee (intensità, frequenza, severità, qualità e localizzazione del dolore, storia familiare di mal di testa, fattori trigger, fattori aggravanti e allevianti). Secondari: impatto del mal di testa sulla vita quotidiana (HIT-6), disabilità causata dal mal di testa *Headache Disability Inventory (HDI* versione spagnola), intensità del dolore (VAS), ROM	Post trattamento (4 settimane) e 8 settimane

					cervicale in flessione, estensione, flessione laterale e rotazione, diario del mal di testa (caratteristiche del mal di testa, intensità e dolorabilità dei muscoli pericranici)	
López et al., 2014 (2)	TTH	IHS	1) terapia manuale "suboccipital soft tissue inhibition" (n=20) 2) manipolazione "occiput-atlas-axis joint manipulation" (n=22) (persi=2) 3) 1 + 2 (n=20) 4 trattamenti, una volta alla settimana Durata singola sessione: 20 minuti circa	No trattamento: posizione supina 10 minuti (n=22) (persi=1)	Primari: localizzazione del dolore, dominanza lateralità dolore, tipo di pressione, collegamento dolore-attività fisica, frequenza, severità del dolore (VAS). Secondari: percezione del dolore (*McGill Pain Questionnaire*), ROM cervicale (CROM *device*); frequenza e intensità del mal di testa	Post trattamento, 1 mese
López et al., 2014 (3)	TTH	IHS	1) "soft tissue inibition" ai muscoli suboccipitali (n=19) 2) manipolazione "occiput-atlas-axis" (n=19) 3) 1 + 2 (n=19) 4 sessioni di trattamento, una volta alla settimana, 10 minuti ciascuna	Nessun intervento: il paziente rimane in posizione supina 10 minuti (n=19) 4 sessioni, una volta alla settimana	Impatto del mal di testa nella vita quotidiana (HDI) + segnalazione presenza di fotofobia, fonofobia e dolorabilità dei muscoli pericranici	Post trattamento: 4 settimane.
Lopez et al., 2016 (1)	TTH	IHS	1) "suboccipital inhibitory pressure" (n=19)	Valutazione e posizione di riposo (supini) per 10 minuti (n=19)	Frequenza del dolore, localizzazione, tipo di pressione e intensità	Post trattamento (4 setttimane) e un mese dopo

			2) “suboccipital manipulation” (n=19) 3) 1 + 2 (n=19) 4 sessioni da 20 minuti circa, una volta alla settimana		(VAS), qualità di vita (Short Form 12 Health Survey, Spanish version)	
López et al., 2016 (2)	TTH	IHS	Manipolazione 10’ e trattamento tessuti molli 10’ (n= 51) 4 sessioni per 4 settimane	Massaggio 20’ (n= 51)	ROM (goniometro) HDI (severità degli attacchi e frequenza)	Baseline 4° settimana follow up 8° settimana
Ferragut-Garcias et al., 2016	TTH	ICHD-II	1. Tecniche sui tessuti molli dei muscoli cranio-cervicali (SST) (n= 23) 2. Tecniche di neuro-dinamica (NMT) (n= 25) 3. Combinazione delle due (n= 25) 6 sessione di 15’ per 6 settimane	Placebo (massaggio superficiale) 15’ (n= 24)	Diario delle cefalee: frequenza: almeno un attacco al giorno intensità: VAS durata: ora ad attacco PPT Qualità della vita (HIT-6)	Baseline: 2 settimane Fine trattamento: 15 giorni Follow up: 30 giorni post trattamento
Ghanbari et al., 2012	TTH	IHS	5 sessioni di Positional Release Therapy in 2 settimane (n=15)	Medicinali di routine per 4 settimane (n=15)	Frequenza del mal di testa (numero di giorni in 2 settimane); intensità del mal di testa (scala da ' a 10); durata del mal di testa (numero di ore al giorno); numero di pastiglie di antidolorifici assunte; dolorabilità alla pressione dei trigger point (*NPI Numeric Pain Intensity + digital force gauge - FG 5020*)	2 settimane dopo il trattamento

Ghanbari et al., 2015	MH	IHS	PRT (Positional Release Therapy) + medicinali di routine 5 sessioni in 2 settimane (n=22)	Medicinali di routine (n=22)	Frequenza del mal di testa (numero di giorni con mal di testa nelle due settimane precedenti); intensità del mal di testa (scala da 0 a 5); durata del mal di testa (numero di ore al giorno); numero di pastiglie assunte in più oltre ai medicinali usuali; dolorabilità alla pressione dei trigger point (*Wagner pain test algometer-FDIX*), ROM cervicale in flessione, estensione, rotazione e flessione laterale	Post trattamento,1 mese, 2 mesi, 4 mesi
Kroll et al., 2018	MMH, TTH + Neck Pain	ICHD-III	Esercizio aerobico (indoor o outdoor): bike, walking (n=36) 3 volte (1 con fisioterapista e 2 a casa/palestra) a settimana per 45' per 3 mesi drop out: 28%	Attività usuali di vita quotidiana (n= 34) Drop out 24%	Primario: cambiamento in numero di giorni degli attacchi di emicrania Secondario: Diario delle cefalee: Frequenza: numero al giorno Intensità Durata Livello di attività fisica	Baseline Fine trattamento: 3 mesi Follow up: 6 mesi post
Malo-Urries et al., 2017	CGH	Sjaastad	Terapia Manuale: mobilizzazione del RCS per 30' (n= 41)	Nessun trattamento (n= 41)	Primario: *FRT (flexion rotation test*), CPROM e PPT (algometro) Secondario: intensità (VAS)	Prima del trattamento Dopo il trattamento

Moraska et al., 2016	TTH	ICHD-II	Release miofasciale, trigger point e PIR (n= 20) 12 sessione x 54' 2v/settimana drop out= 3	Ultrasound (n= 21) Drop out= 2 Wait list (n= 21) Drop out= 1	Diario delle cefalee: - Frequenza (nessun attacco al giorno in 4 settimane) - Intensità (VAS) - Durata (numero di ore per attacco) PPT Qualità della vita (HDI e HIT-6)	Baseline: 4 settimane Fine trattamento: 6 settimane Follow up: 4 settimane post
Odell et al., 2019	MH	ICHD-III	Terapia manuale 30': mobilizzazione, manipolazione, trattamento tessuti molli (n= 32) 5 sessioni in 12 settimane	Usual care (n= 32)	Primario: HIT-6 Secondario: diario delle cefalee (frequenza, intensità)	Baseline Follow up 12 settimane
Santiago et al.,2014	MH	ICHD-II	Amitriptilina (25 mg/die) + esercizio aerobico: 40 minuti di camminata veloce, 3 volte alla settimana per 12 settimane consecutive (n=30) (persi=6)	Amitriptilina (25 mg/die) (n=30) (persi=4)	Frequenza del mal di testa (giorni al mese), intensità (scala da 1 a 3) e durata del mal di testa (6h, 12h, 18h, 24h), utilizzo di analgesici (giorni al mese), *body mass index (BMI), Beck Depression Inventory (BDI), Beck Anxiety Inventory (BAI*)	Post trattamento
Uthaikhup et al., 2017	MH, TTH, CGH, Cefalea mista	IHS	Mobilizzazione cervicale, esercizio terapeutico (quest'ultimo da praticare tutti i giorni 10-20 minuti registrandolo su un diario)	Usual care: (n=32)	Primario: frequenza del mal di testa (numero di giorni di mal di testa per settimana)	11 settimane, 6 mesi, 9 mesi ROM, soddisfazione del

			14 trattamenti da 45 minuti: 2 volte a settimana per le prime 4 settimane, 1 volta a settimana per le successive 6 (n=33)		Secondari: intensità (NRS) e durata del mal di testa (numero di ore di mal di testa al giorno nella passata settimana), dolore al collo (VAS) e disabilità (NDI Thai version), ROM cervicale, qualità di vita (SF-36-Thai version), soddisfazione del paziente (scala da 0 a 10) e uso di medicinali (diario nella settimana precedente la valutazione, convertito poi in una D*efined Daily Dose-DDD*)	paziente e qualità di vita valutati a 11 settimane e 9 mesi
Youssef et al., 2013	CGH	Sjastaad	Mobilizzazione passiva a bassa velocità del tratto cervicale superiore, stretching ed esercizi (n=20) (drop out=2) 2 sessioni a settimana per 6 settimane	Massaggio, stretching ed esercizi (n=18)	Intensità del mal di testa (VAS), frequenza (numero di attacchi nelle 4 settimane precedenti) e durata degli attacchi (media settimanale), disabilità (*Neck Disability Index*), ROM cervicale attivo (flessione, estensione, rotazione, flessione laterale)	1 settimana dopo il trattamento

Tabella 1. Caratteristiche degli studi inclusi.

3.3 RISCHIO DI BIAS

Dei 23 articoli inclusi è stata valutata la qualità metodologica (Figure 2,3). Mediamente il rischio di bias è risultato moderato. Due studi sono risultati ad alto rischio (41,45). Come preventivabile l'item "*blinding dei partecipanti e dei terapisti"* è risultato in tutti i casi come *"high risk"* poiché il cieco è impossibile da realizzare con un intervento di terapia manuale.

La validità interna risulta diminuita in due studi a causa dello scarso numero di partecipanti per gruppo (35) e dell'elevato numero di drop out (44).

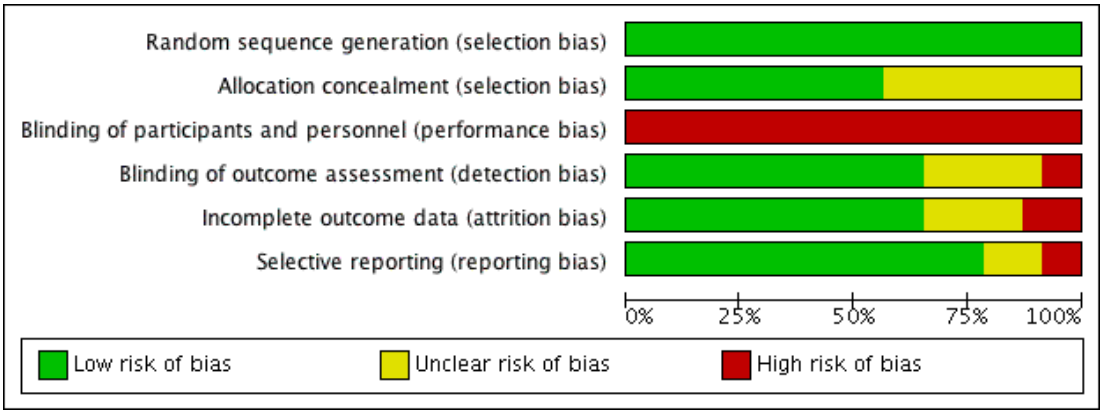


Figura 2. Grafico del RoB, riporta schematicamente con quale incidenza gli studi rispettano i singoli item metodologici.

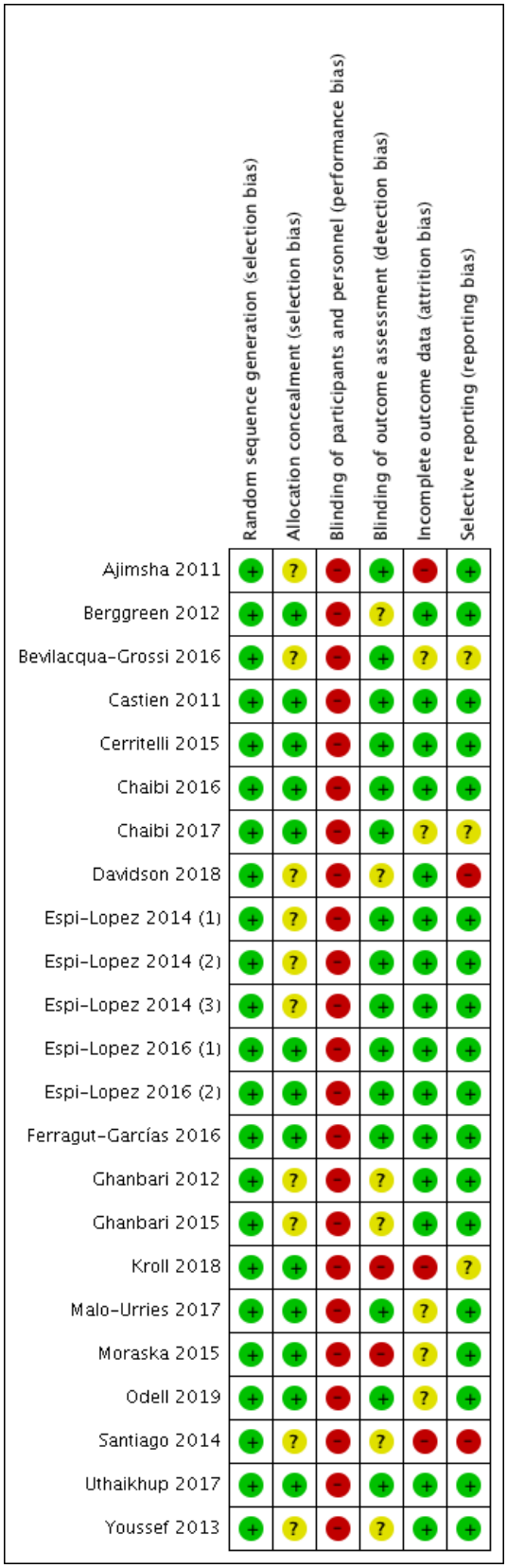


Figura 3. Risk of bias summary: giudizio positivo (Low Risk verde), giudizio negativo (High Risk rosso) o valutazione di incertezza (Unclear Risk giallo).

3.4 OUTCOME DEGLI STUDI

Gli *outcomes* utilizzati nella revisione e nell'analisi della meta-analisi sono stati la durata, la frequenza e l'intensità degli attacchi di mal di testa. I parametri relativi a durata, intensità e frequenza sono stati misurati secondo le seguenti scale: attacchi all'ora, *Visual Analogue Scale (VAS)*, attacchi a settimana.

3.5 SINTESI DEI RISULTATI

La meta-analisi è stata condotta utilizzando i valori della *baseline,* del fine trattamento e dei *follow up* fino a 12 mesi. Tutti i valori estratti dai singoli RCT per l'analisi statistica sono riportati nella tabella presente in Appendice.

Dalla meta-analisi sono stati esclusi sette studi: due (42,50) in quanto i risultati erano espressi come differenza tra valori e non erano disponibili i dati grezzi; due (35,19) non riportavano le deviazioni standard; tre (47,48,55) perché consideravano *outcome* non inseriti nella nostra meta-analisi.

Non sono stati considerati alcuni studi per mancanza di dati possibili per l'analisi (19,35) o per presenza di *outcome*s, CROM e PPT, non conformi all'analisi (36,48).

Nelle figure 4,5,6 sono riportati i risultati della meta-analisi suddivisi per *outcome* primari: durata, frequenza e intensità del mal di testa.

Data la presenza di un'elevata eterogeneità sono state condotte delle sub-analisi per tipo di intervento (*manual therapy, trigger point, exercise*) e per *outcome* primario (durata, frequenza, intensità).

3.5.1 EFFETTI SULLA DURATA

Sono stati inseriti 8 studi. Si osservano risultati nel complesso statisticamente significativi a favore del gruppo di intervento (MD -1.52; 95% CI da -2.31 a -0.73; $P < 0.00001$; $I^2 = 93\%$); senza importanti variazioni emerse dalla *sensitivity analysis* (Figura 4). L'eterogeneità inter ed intra analisi è elevata, ma nel complesso i risultati tendono ad essere significativi.

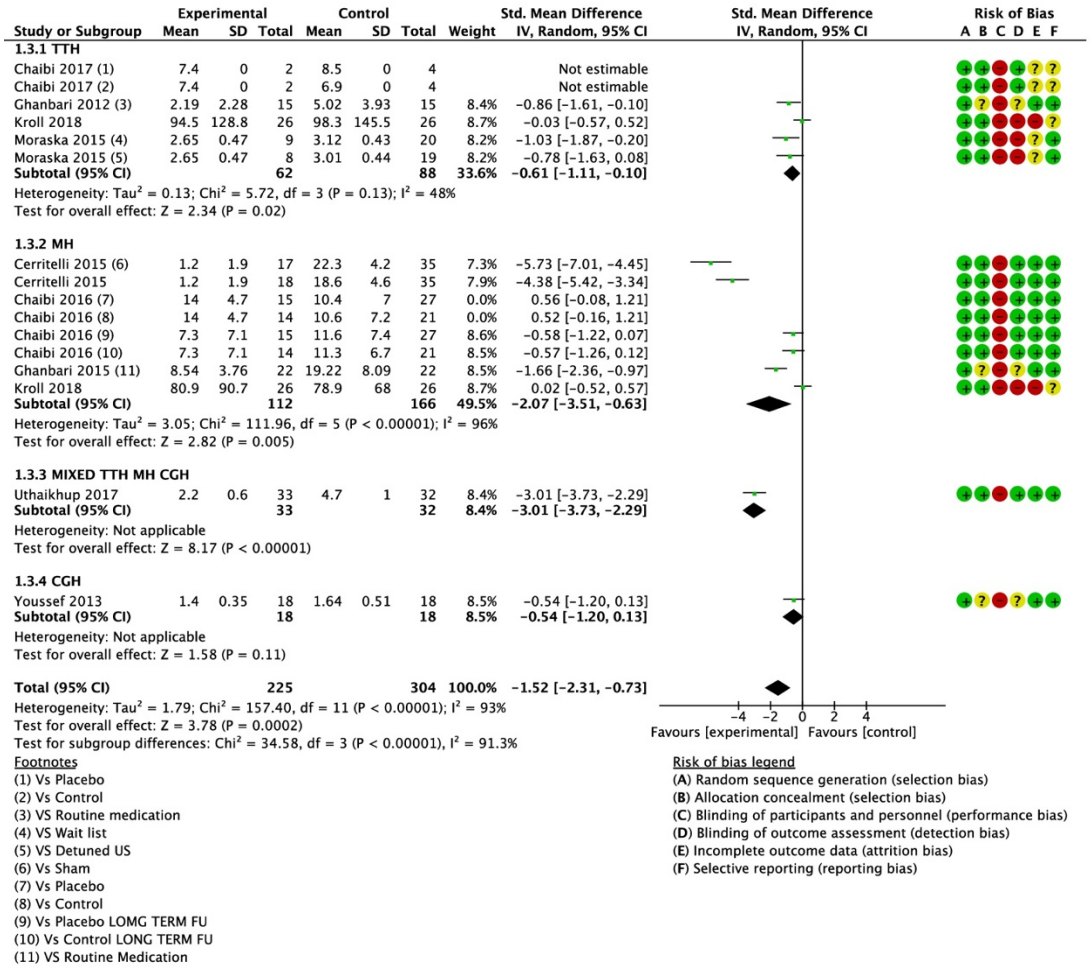


Figura 4. Meta-analisi che mostra la variazione della durata degli attacchi nei diversi tipi di mal di testa; TTH= Tension Type Headache; MH= Migraine Headache; CGH= Cervicogenic Headache; CI= Confidenze Interval; SD= Standard Deviation.

3.5.1.1 EFFETTI SULLA TTH

Sono stati presi in considerazione 3 studi (n = 126), dei quali due ad alto ROB (41, 46) ed uno con ROB incerto (56). La meta-analisi generale ha mostrato un risultato a favore dei gruppi di intervento (MD -0.61; 95% CI da -1.11 a -0.10; P = 0.13; I^2 = 48%) senza importanti variazioni nella *sensitivity analysis* (Figura 4). L'eterogeneità intra-analisi non è elevata. Le sub-analisi condotte per tipo di intervento mostrano risultati statisticamente significativi a favore del trattamento *trigger point* (MD -0.89; 95% CI da -1.36 a -0.42; P = 0.0002; I^2 = 0%); di contro nello studio che proponeva il trattamento *exercise* i risultati non sono statisticamente significativi (MD -0.03; 95% CI da -0.57 a 0.52; P = 0.92), ricordando però che questo presenta alto ROB (41).

3.5.1.2 EFFETTI SULLA MH

Sono stati presi in considerazione 4 studi (n = 243), dei quali tre con basso ROB (39, 40, 43) ed uno con ROB elevato (41). La meta-analisi generale ha mostrato un risultato a favore dei gruppi di intervento (MD -2.07; 95% CI da -3.51 a -0.63; P = 0.005; I^2 = 96%) che risulta essere lievemente migliorato nella *sensitivity analysis* (Figura 4). Si osserva però un'elevata eterogeneità intra analisi. Le sub-analisi condotte per tipo di intervento mostrano risultati statisticamente significativi a favore del trattamento *manual therapy* (MD -12.09; 95% CI da -18.79 a -5.39; P = 0.0004; I^2 = 96%) e del trattamento *trigger point* (MD -1.66; 95% CI da -2.36 a -0.97; P = 0.00001), analizzato in un singolo studio. L'esercizio aerobico (MD -0.02; 95% CI da -0.52 a 0.57; P = 0.93) ha riportato risultati non statisticamente significativi, ricordando però che quest'ultimo intervento è presente in un singolo studio con alto ROB (41).

3.5.1.3 EFFETTI SULLA CGH

È stato preso in considerazione un unico studio (n = 36) con ROB incerto (37). In questo RCT il gruppo di intervento veniva sottoposto a trattamento con *manual therapy* e i risultati emersi non sono statisticamente significativi (MD -0.24; 95% CI da -0.53 a 0.05; P = 0.10).

3.5.1.4 EFFETTI SULLA MIXED HEADACHE

È stato preso in considerazione un unico studio (n = 65) con basso ROB. Il gruppo di controllo prevedeva *usual care* (38). Il gruppo di intervento è stato trattato con *manual therapy* e i risultati riportati sono statisticamente significativi (MD -2.50; 95% CI da -2.90 a -2.10; P < 0.00001).

3.5.2 EFFETTI SULLA FREQUENZA

Sono stati analizzati 12 studi (n = 663). Si osservano risultati statisticamente significativi a favore del gruppo di intervento (MD -1.75; 95% CI da -2.28 a -1.22; P < 0.00001; I^2 = 77%) senza importanti variazioni emerse dalla *sensitivity analysis* (Figura 5). L'eterogeneità inter ed intra analisi è medio-alta.

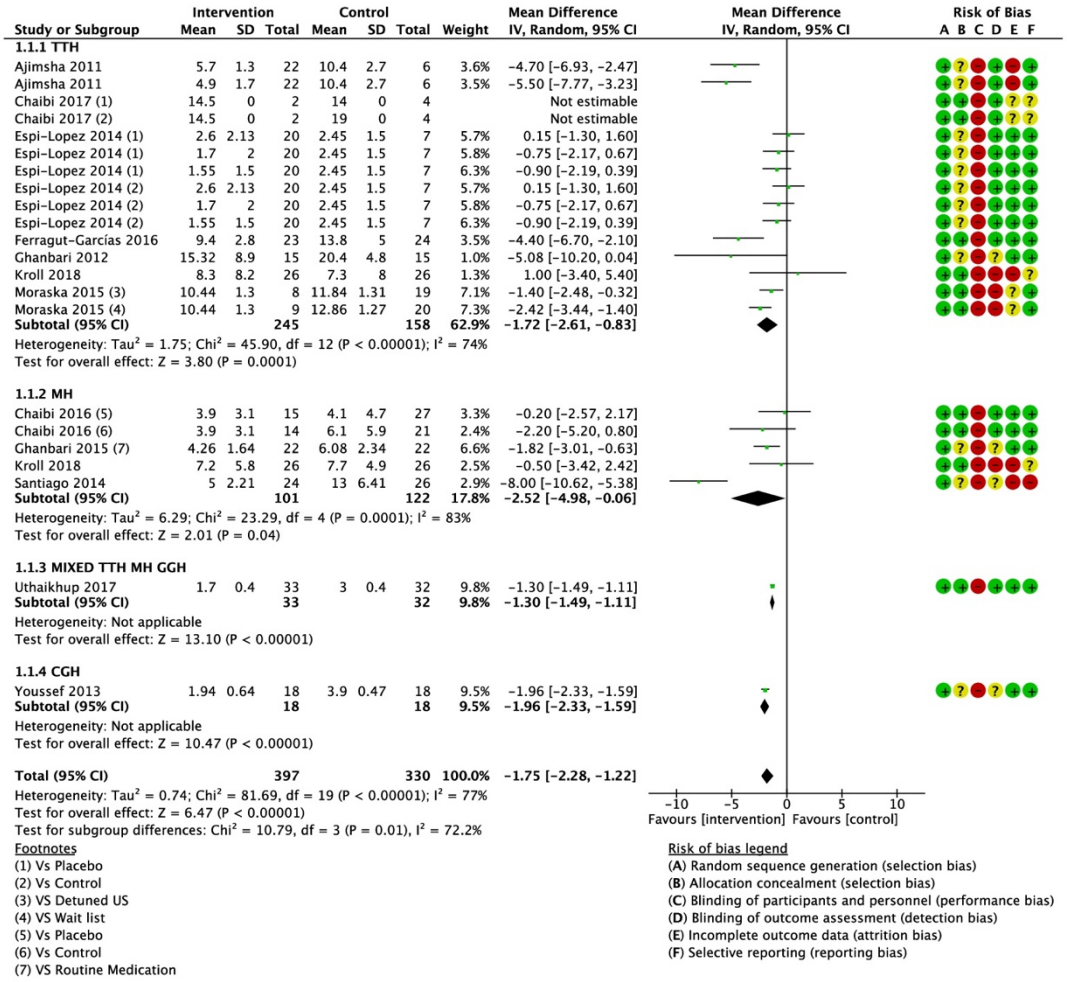


Figura 5. Meta-analisi che mostra la variazione della frequenza degli attacchi nei diversi tipi di mal di testa; TTH= Tension Type Headache; MH= Migraine Headache; CGH= Cervicogenic Headache; CI= Confidenze Interval; SD= Standard Deviation.

3.5.2.1 EFFETTI SULLA TTH

Sono stati presi in considerazione 7 studi (n = 391), dei quali due con ROB incerto (46, 51) ed uno con ROB elevato (41). La meta-analisi generale ha mostrato un risultato a favore dei gruppi di intervento (MD -1.72; 95% CI da -2.61 a -0.83; P < 0.00001; I^2 = 74%) che risulta essere lievemente meno statisticamente significativo nella *sensitivity analysis* (MD -0.96; 95% CI da -1.81 a -0.12; P = 0.03; I^2 = 55%), osservando però una diminuzione dell'eterogeneità. Le sub-analisi condotte per tipo di intervento mostrano risultati statisticamente significativi per la *manual therapy* (MD -1.73; 95% CI da -2.89 a -0.56; P < 0.00001; I^2 = 79%) e il trattamento *trigger point* (MD -

2.05; 95% CI da -3.12 a -0.99; P = 0.0002; I^2 = 38%). Nel sottogruppo della terapia manuale si osserva un'elevata eterogeneità dei risultati degli studi. L'intervento *exercise* non mostra risultati statisticamente significativi, ma questo viene affrontato solamente in uno studio che presenta elevato rischio di bias (41).

3.5.2.2 EFFETTI SULLA MH

Sono stati presi in considerazione 4 studi (n = 223), dei quali due con ROB elevato (41, 45) e due con ROB medio-basso (39, 43). La meta-analisi generale ha mostrato un risultato a favore dei gruppi di intervento (MD -2.52; 95% CI da -4.98 a -0.06; P = 0.00001; I^2 = 83%) senza notevoli variazioni nella *sensitivity analysis*. Le sub-analisi condotte per tipo di intervento mostrano risultati statisticamente significativi solamente per il trattamento *trigger point* (MD -1.82; 95% CI da -3.01 a -0.63; P = 0.003), presente in un unico RCT (43). La terapia manuale (MD -0.98; 95% CI da -2.89 a 0.93; P = 02; I^2 = 5%) e l'esercizio (MD -4.28; 95% CI da -11.63 a 3.07; P = 0.0002; I^2 = 93%) non portano a risultati statisticamente significativi, ricordando però che l'esercizio è stato utilizzato solamente in due studi entrambi con elevato ROB (41, 45).

3.5.2.3 EFFETTI SULLA CGH

È stato analizzato un unico studio (n = 36) con ROB incerto (37). In questo RCT il gruppo di intervento veniva sottoposto a trattamento con *manual therapy* e i risultati emersi sono statisticamente significativi (MD -1.96; 95% CI da -2.33 a -1.59; P < 0.00001).

3.5.2.4 EFFETTI SULLA MIXED HEADACHE

È stato analizzato un unico studio con risultati statisticamente significativi anche per l'*outcome* frequenza (MD -1.30; 95% CI da -1.49 a -1.11; P < 0.00001).

3.5.3 EFFETTI SULL'INTENSITÀ

Sono stati analizzati 12 studi (n = 674) nella meta-analisi e complessivamente si osservano risultati statisticamente significativi a favore del gruppo di

intervento (MD -11.53; 95% CI da -18.52 a -4.54; P < 0.00001; I^2 = 97%) con un lieve aumento della significatività emerso dalla *sensitivity analysis* (Figura 6). L'eterogeneità inter ed intra analisi è risultata elevata.

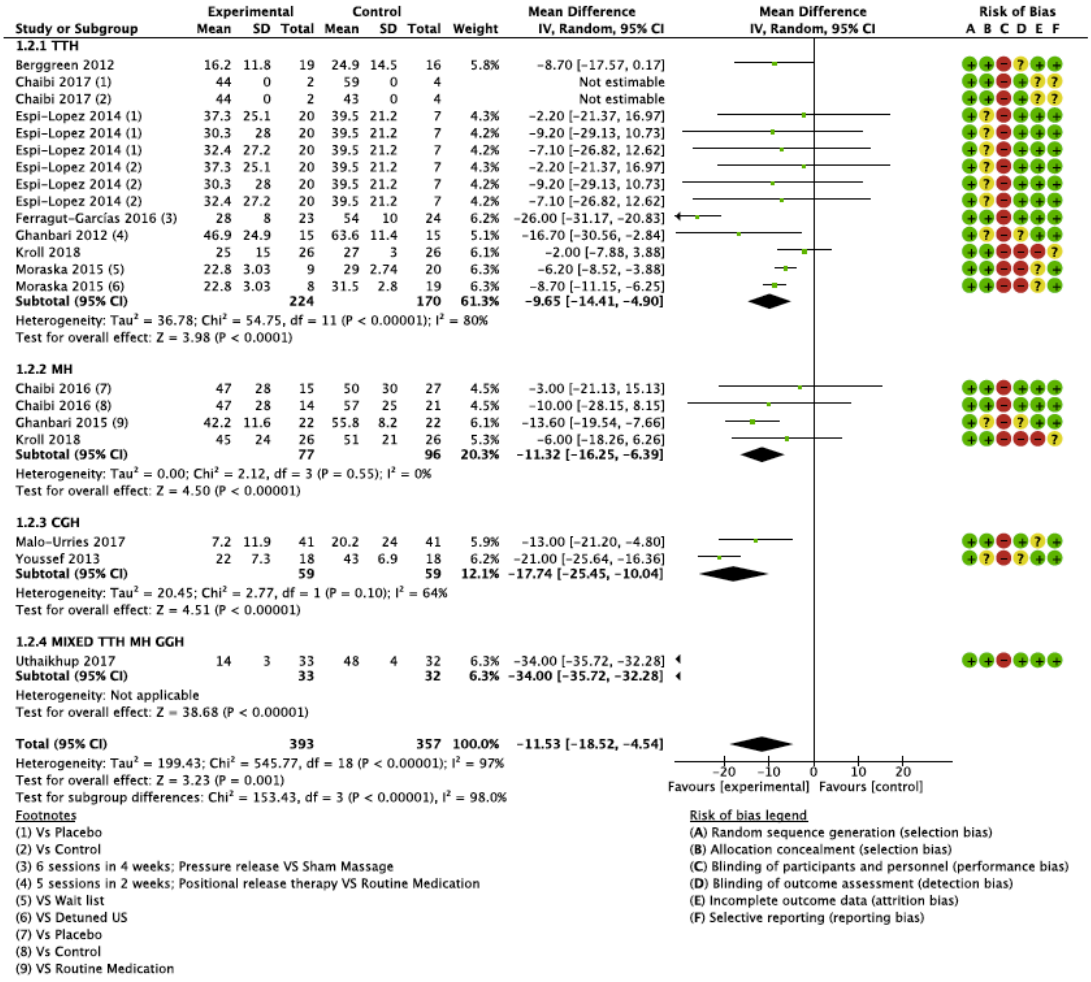


Figura 6. Meta-analisi che mostra la variazione dell'intensità degli attacchi nei diversi tipi di mal di testa; TTH= Tension Type Headache; MH= Migraine Headache; CGH= Cervicogenic Headache; CI= Confidenze Interval; SD= Standard Deviation.

3.5.3.1 EFFETTI SULLA TTH

Sono stati presi in considerazione 7 studi (n = 370), dei quali uno con ROB incerto (46) uno con ROB elevato (41) e i restanti cinque con ROB medio-basso. La meta-analisi generale ha mostrato un risultato a favore dei gruppi di intervento (MD -9.65; 95% CI da -14.41 a -4.90; P < 0.00001; I^2 = 80%) senza rilevanti variazioni nella *sensitivity analysis*. L'eterogeneità tra gli studi è elevata. Le sub-analisi condotte per tipo di intervento mostrano risultati

statisticamente significativi e con bassa eterogeneità tra gli studi per il trattamento *trigger point* (MD -7.70; 95% CI da -9.86 a -5.55; P < 0.00001; I^2 = 23%); anche la terapia manuale porta a risultati statisticamente significativi (MD -10.65; 95% CI da -20.94 a -0.36; P = 0.04; I^2 = 65%), presentando però un'elevata eterogeneità tra i risultati. L'intervento *exercise* non mostra risultati statisticamente significativi (MD -2.00; 95% CI da -7.88 a 3.88; P = 0.50), ma questo viene affrontato solamente in uno studio che presenta elevato rischio di bias (41).

3.5.3.2 EFFETTI SULLA MH

Sono stati presi in considerazione 3 studi (n = 173), dei quali due con ROB medio-basso (39, 43) ed uno con ROB elevato (41). La meta-analisi generale ha mostrato un risultato a favore dei gruppi di intervento (MD -11.32; 95% CI da -16.25 a -6.39; P < 0.00001; I^2 = 0%) senza rilevanti variazioni nella sensitivity analysis. Le sub-analisi condotte per tipo di intervento mostrano risultati statisticamente significativi solamente per il trattamento *trigger point* (MD -13.60; 95% CI da -19.54 a -7.66; P < 0.00001) ritrovato solamente in un RCT (43).

L'intervento *exercise* non mostra risultati statisticamente significativi (MD -6.00; 95% CI da -18.26 a 6.26; P = 0.34), ma questo viene affrontato solamente in uno studio che presenta elevato rischio di bias (41). Anche la terapia manuale è stata ritrovata all'interno di un singolo studio (39), con risultati non statisticamente significativi (MD -6.50; 95% CI da -19.33 a 6.33; P = 0.59).

3.5.3.3 EFFETTI SULLA CGH

Sono stati presi in considerazione 2 studi (n = 118): uno con basso ROB (36) e uno con ROB incerto (37). In entrambi gli studi i pazienti del gruppo di intervento sono stati trattati con terapia manuale e i risultati sono statisticamente significativi (MD -17.74; 95% CI da -25.45 a -10.04; P < 0.00001; I^2 = 64%) con un'eterogeneità media tra i due studi.

3.5.3.4 EFFETTI SULLA MIXED HEADACHE

Prendendo in considerazione un unico studio ci sono stati risultati statisticamente significativi anche per l'*outcome* intensità (MD -11.53; 95% CI da -18.52 a -32.28; P < 0.00001).

4. DISCUSSIONE

Lo scopo di questa revisione era indagare gli effetti degli interventi dei fisioterapisti nella gestione dei pazienti con cefalea di tipo *MH, TTH, CGH* e mista.

Nella revisione sono stati inclusi ventitré studi contro i venti della revisione di Luedtke et al. (2015); di questi tre riguardano *CGH* (35,36,37), otto il *MH* (39,19,40,41,42,43,44,45), dodici il *TTH* (46,47,48,49,41,50,51,52,53,54,55,56) e uno la *mixed headache -CGH, MH, TTH-* (38). Rispetto alla precedente revisione non è variato di molto il numero dei risultati della ricerca (22).

Dalla combinazione dei risultati si conferma il ruolo del trattamento fisioterapico nella prevenzione degli attacchi di mal di testa e nella riduzione dei sintomi. Questo confermato anche dalla meta-analisi di De-las-Penas et al., (2015) e dallo studio di Castien et al., (2011) che prevedeva come qualsiasi tipo di terapia manuale isolata o in combinazione dell'esercizio terapeutico sia più efficace del trattamento farmacologico e dell'*usual care* nella *TTH* (57,50).

L'efficacia del trattamento fisioterapico è confermata anche per quanto riguarda la qualità di vita dei pazienti con cefalea nel breve termine come si evince da una recente revisione sistematica con meta-analisi (34).

Dall'analisi degli studi di questa revisione gli *outcomes* primari relativi alla durata, frequenza e intensità del mal di testa si mostrano a favore dell'intervento fisioterapico rispetto ai gruppi di controllo in tutti i tipi di cefalea; questo in conferma che il trattamento conservativo abbia un effetto positivo su tutti i tipi di mal di testa, non avendo ottenuto in nessuno studio un effetto negativo.

Data l'elevata eterogeneità emersa dall'analisi degli studi sono stati comparati gli studi in divisione per trattamento e con eliminazione degli studi a più alto rischio di *bias*, ma non sono emerse differenze significative.

Sembrerebbe che la terapia manuale comporti una differenza statisticamente significativa sulla scala 0-10 VAS nella *TTH* (P=0,004), ma non nella *MH* e *CGH* (P=0,53, P=0,10); mentre per quanto riguarda tale risultato rispetto all'attività aerobica da sola o in associazione a altro trattamento è un dato statisticamente e clinicamente poco significativo (P=0,50, P=0,34) essendoci un solo studio a riguardo e quindi non possibile il confronto (41).

Lo studio di Ajimsha et al., (2011) (51) ha dimostrato che le tecniche miofasciali dirette e indirette sono entrambe efficaci in pazienti con *TTH*, pur non differenziando le due tecniche tra i gruppi di confronto.

Sempre per quanto riguarda la *TTH* le diverse tecniche di terapia manuale (mobilizzazioni, tecniche miofasciali e di allungamento) sono più efficaci sulla riduzione dei sintomi rispetto all'*usual care* nel breve e lungo termine (50). Un'ulteriore revisione sistematica conferma la diminuzione sulla frequenza, intensità e durata degli attacchi in tali pazienti con l'utilizzo della terapia manuale (55).

Quindi i risultati ottenuti nelle meta-analisi non si discostano dalla revisione di Luedtke et al 2015 (22); nelle sub-analisi per gruppi di intervento nella MH invece sono stati trovati risultati statisticamente significativi con l'utilizzo del trattamento *trigger point* in tutti gli *outcome* primari e nella durata degli attacchi con l'utilizzo della *manual therapy* suggerendo la possibilità di utilizzare anche la terapia manuale nella gestione del paziente con emicrania, in accordo con una recente revisione (34).

Il trattamento conservativo nella cefalea muscolo-tensiva e cervicogenica è efficace nel migliorare il dolore, la disabilità e la qualità di vita. Vengono utilizzate una combinazione di tecniche quali esercizio fisico, trattamento muscolare specifico e miofasciale, stretching, manipolazione, tecniche di mobilizzazione e educazione (20).

5. LIMITAZIONI

La strategia di ricerca ha considerato solamente studi in lingua italiana e inglese che può aver determinato l'esclusione di studi di importanza rilevante.

Un altro limite era costituito dalla variabilità nei protocolli di trattamento degli studi inclusi che ha determinato una elevata eterogeneità nei risultati delle meta-analisi.

Un ulteriore limite è stato il mancato utilizzo della scala GRADE – *Grading of Recommendation Assessment, Develpoment and Evaluation* per la valutazione del livello di evidenza.

Infine per una ricerca futura, si suggerisce di effettuare studi con *follow-up* a lungo termine per poter affermare e consolidare l'efficacia degli interventi di terapia manuale non solo nel breve periodo ma anche nel tempo.

6. CONCLUSIONI

Sulla base dell'analisi fatta nella revisione e dei diversi studi presenti in letteratura possiamo affermare che il mal di testa risponda positivamente alla Terapia Manuale. I diversi interventi di fisioterapia hanno determinato un effetto statisticamente significativo sull'intensità, durata e frequenza degli attacchi di mal di testa nei pazienti con *TTH, MH, CGH* e *mixed headache*. Gli interventi con maggior effetto sembrano essere: trattamento manuale dei *trigger point* e terapia manuale (34,20,59).

Per confermare e rendere significativo dal punto di vista clinico l'efficacia del trattamento conservativo nelle cefalee sono necessari ulteriori studi di buona qualità, soprattutto sull'efficacia del trattamento con attività aerobica.

BIBLIOGRAFIA

1. Steiner TJ , Stovner LJ, Katsarava Z, Lainez JM, Lampl C, Lantéri-Minet M, Rastenyte D, Ruiz de la Torre E, Tassorelli C, Barré J, Andrée C. The impact of headache in europe: principal results of the eurolight project. *J Headache Pain, 2014*;15(1):31. doi: 10.1186/1129-2377-15-31
2. Headache classification committee of the international headache society (IHS) the international classification of headache disorders, 3rd Edition. *Cephalalgia, 2018*;38(1):1-211. doi: 10.1177/0333102417738202
3. La Touche R, Fernandez Pérez JJ, Proy Acosta A, González Campodónico L, Martínez García S, Adraos Juárez D, Serrano García B, Angulo-Díaz-Parreño S, Cuenca-Martínez F, Suso-Martí L, Paris-Alemany A. Is aerobic exercise helpful in patients with migraine? a systematic review and meta-analysis. *Scand J Med Sci Sports, 2020.* doi: 10.1111/sms.13625
4. Charles A. The pathophysiology of migraine: implications for clinical management. *Lancet Neurol, 2018*;17(2):174-182. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30435-0
5. Racicki S, Gerwin S, Diclaudio S, Reinmann S, Donaldson M. Conservative physical therapy management for the treatment of cervicogenic headache: a systematic review. *J Man Manip Ther, 2013;*21(2):113-24. doi: 10.1179/2042618612Y.0000000025
6. Knackstedt H, Bansevicius D, Aaseth K, Berling Grande R, Lundqvist C, Bjørn Russell M. Cervicogenic headache in the general population: the akershus study of chronic headache. *Cephalalgia, 2010*;30(12):1468-76. doi: 10.1177/0333102410368442
7. Sjaastad O, Fredriksen TA, Pfaffenrath V. Cervicogenic headache: diagnostic criteria. the cervicogenic headache international study group. *Headache, 1998*;38(6):442-5. doi: 10.1046/j.1526-4610.1998.3806442.x
8. Goadsby PJ. Patophysiology of migraine. *Neurol Clin, 2009*;27(2):335-60. doi: 10.1016/j.ncl.2008.11.012
9. Noseda R, Burstein R. Migraine Pathophysiology: Anatomy of the trigeminovascular pathway and associated neurological symptoms, cortical

spreading depression, sensitization, and modulation of pain. *Pain, 2013*;154 Suppl 1:44-53. doi: 10.1016/j.pain.2013.07.021

10. Fernández-de-las-Peñas C, Schoenen J. Chronic tension-type headache: what is new? *2009;*22(3):254-261
11. Bendtsen L, Jensen R. Tension-type headache. *Neurol Clin, 2009*;27(2):525-35. doi: 10.1016/j.ncl.2008.11.010
12. Phu Do T, Heldarskard GF, Kolding LT, Hvedstrup J, Schytz HW. Myofascial trigger points in migraine and tension-type headache. *J Headache Pain, 2018*;19(1):84. doi: 10.1186/s10194-018-0913-8
13. Rubio-Ochoa J, Benítez-Martínez J, Lluch E, Santacruz-Zaragozá S, Gómez-Contreras , Cook CE. physical examination tests for screening and diagnosis of cervicogenic headache: a systematic review. *Man Ther, 2016*;21:35-40. doi: 10.1016/j.math.2015.09.008
14. Bogduck N, Govind J. Cervicogenic headache: an assessment of the evidence on clinical diagnosis, invasive tests, and treatment. *The Lancet Neurology 2009;*8(10):959-968. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70209-1
15. Hall T, Robinson K. The flexion-rotation test and active cervical mobility. A comparative measurement study in cervicogenic headache. *Manual Therapr, 2004*;9(4):197-202. tratto da: https://doi.org/10.1016/j.math.2004.04.004
16. Kennis K, Kernick D, O'Flynn N. Diagnosis and management of headaches in young people and adults: NICE guideline. *British Journal of General Practice, 2013*;63(613):443-445. tratto da: https://doi.org/10.3399/bjgp13X670895
17. Sarchielli P, Granella F, Prudenzano MP, Pini LA, Guidetti V, Bono G, Pinessi L, Alessandri M, Antonaci F, Fanciullacci M, Ferrari A, Guazzelli M, Nappi G, Sances G, Sandrini G, Savi L, Tassorelli C, Zanchin G. Italian guidelines for primary headaches: 2012 revised version. *J Headache Pain, 2012*;13:31-70. doi: 10.1007/s10194-012-0437-6
18. Dodick D, Edvinsson L, Makino T, Grisold W, Sakai F, Jensen R, Balch A, Ruiz de la Torre E, Henscheid-Lorenz D, Craven A, Ashina M. Vancouver declaration on global headache patient advocacy 2018. *Cephalalgia, 2018*;38(13):1899-1909. doi: 10.1177/0333102418781644

19. Odell J, Clark C, Hunsett A, Ahmed OH, Branneyl J. Manual therapy for chronic migraine: a pragmatic randomised controlled trial study protocol. *Chiropr Man Therap, 2019*; 27: 11. doi: 10.1186/s12998-019-0232-4
20. Coelho M, Ela N, Garvin A, Cox C, Sloan W, Palaima M, Cleland JA. The effectiveness of manpulation and mobilization on pain and disability in individuals with cervicogenic and tension-type headache: a systematic review and meta-analysis. *Physical Therapy Reviews, 2019*;24(1-2). Tratto da: https://doi.org/10.1080/10833196.2019.1572963
21. Bronfort G, Nilsson N, Haas M, Evans R, Goldsmith CG, Assendelft WJJ, Bouter LM. Non-invasive physical treatments for chronic/recurrent headache. *Cochrane Database Syst Rev 2004*;(3). CD001878. doi: 10.1002/14651858.CD001878.pub2
22. Luedtke K, Allers A, Schulte LH, May A. Efficacy of interventions used by physiotherapists for patients with headache and migrain-systematic review and meta-analysis. *Cephalgia, 2015*;36(5):474-92. doi: 10.1177/0333102415597889
23. Shea BJ, Grimshaw J, Wells G, Boers M. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic review. *BMC Medical Research Methodology, 2007*;7(1):10. doi: 10.1186/1471-2288-7-10
24. Jull G, Trott P, Potter H, Zito G, Niere K, Shirley D, Emberson J, Marschner I, Richardson C. A randomized controlled trial of exercise and manipulative therapy for cervicogenic headache. *Spine, 2002*;27(17):1835-1843. https://doi.org/10.1016/S0004-9514(14)60221-X
25. Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G., The PRISMA Group. Linee guida per il reporting di revisioni sistematiche e meta-analisi. Il Prisma Statment. tratto da: https://www.gimbe.org/pagine/926/it/prisma-statement
26. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Controlled Clinical Trials, 1986*;7(3):177–88. https://doi.org/10.1016/0197-2456(86)90046-2

27. Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *British Medical Journal, 2003*;327(7414):557–60. doi: 10.1136/bmj.327.7414.557
28. Higgins JPT, Altman DG, Sterne JAC. Chapter 8: Assessing Risk of Bias in Included Studies. In *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, 2011. Version 5.1.0*, eds. Julian Pt Higgins and S Green. The Cochrane Collaboration. tratto da: www.cochrane-handbook.org
29. Higgins JPT, Deeks JJ, Altman DG. 2011. "Chapter 16: Special Topics in Statistics." In *Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 5.1.0.*, eds. Julian Pt Higgins and S Green. The Cochrane Collaboration. tratto da: http://handbook-5-1.cochrane.org/
30. Cochrane Collaboration. Review Manager (RevMan) V.5.3. Copenhagen. tratto da: http://community.cochrane.org/tools/review-production-tools/revman-5/ about-revman-5.
31. Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, 2011. Version 5.1.0.* eds. Julian Pt Higgins and S Green. The Cochrane Collaboration. Tratto da: http://handbook.cochrane.org
32. Schünemann HJ, Oxyman AD, Brozek J, Glasziou P, Bossuyt P, Chang S, Muti P, Jaeschke R, Guyatt GH. GRADE: Assessing the quality of evidence for diagnostic recommendations. *Evidence-based medicine, 2008*;13(6):162–63. doi: 10.1136/ebm.13.6.162-a
33. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schünemann HJ GRADE Working Group. GRADE: An Emerging Consensus on Rating Quality of Evidence and Strength of Recommendations. *BMJ,* 2008;336(7650):924–26. doi: 10.1136/bmj.39489.470347.AD.
34. Falsiroli Maistrello L, Geri T, Gianola S, Zaninetti M, Testa M. Effectiveness of trigger point manual treatment on the frequency, intensity and duration of attacks in primary headaches: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front. Neurol.,* 2018. doi: 10.3389/fneur.2018.00254
35. Chaibi A, Knackstedt H, Tuchin PT, Russel MB. Chiropratic spinal manipulative therapy for cervicogenic headache: a single-blinded, placebo,

randomized controlled trial. *BMC Res Notes, 2017*;10:310. doi: 10.1186/s13104-017-2651-4

36. Malo-Urries M, Tricas-Moreno JM, Estebanez-de-Miguel E, Hidalgo-Garcia C, Carrasco-Uribarren A, Cabanillas-Barea S. Immediate effects of upper cervical translatoric mobilization on cervical mobility and pressure pain threshold in patients with cervicogenic headache: a randomized controlled trial. *J Manipulative Physiol Ther, 2017*;40(9):649-658. doi: 10.1016/j.jmpt.2017.07.007
37. Youssef EF, Al-Sayed AS. Mobilization versus massage therapy in the treatment of cervicogenic headache: a clinical study. *J Back Musculoskelet Rehabil, 2013;*26(1):17-24. PMID:23411644
38. Uthaikhup S, Assapun J, Watcharasaksilp K, Jull G. Effectiveness of physiotherapy for seniors with recurrent headaches associated with neck pain and dysfunction: a randomized controlled trial. *The Spine Journal, 2017;*17(1):46-55. PMID:27497890
39. Chaibi A, Benth JŠ, Tuchin PJ, Russell MB. Chiropractic spinal manipulative therapy for migraine: a three-armed, single-blinded, placebo, randomized controlled trial. *Eur J Neurol, 2016*;24(1):143-153. doi: 10.1111/ene.13166
40. Cerritelli F, Ginevri L, Messi G, Caprari E, Vincenzo MD. Clinical effectiveness of osteopathic treatment in chronic migraine: 3-Armed randomized controlled trial. *Complement Ther Med, 2015*;23(2):149-56. doi: 10.1016/j.ctim.2015.01.011
41. Kroll LS, Hammarlund CS, Linde M, Gard G, Jensen RH. The effects of aerobic exercise for persons with migraine and co-existing tension-type headache and neck pain. A randomized, controlled, clinical trial. *Cephalalgia, 2018*;38(12):1805-1816. doi: 10.1177/0333102417752119
42. Bevilaqua-Grossi D, Gonçalves MC, Carvalho GF, Florencio LL, Dach F, Speciali JG, Bigal ME, Chaves TC. Additional effects of a physical therapy protocol on headache frequency, pressure pain threshold, and improvement perception in patients with migraine and associated neck pain: a randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil, 2016.* PMID:26718237

43. Ghanbari A, Askarzadeh S, Petramfar P, Mohamadi M. Migraine responds better to a combination of medical therapy and trigger point management than routine medical therapy alone. *NeuroRehabilitation, 2015;*37(1):157-63. PMID:26409701
44. Davidson I, Crooks K, Newington L, Pilling M, Todd C. Assessing the feasibility of mobilisation of C0 to C3 cervical segments to reduce headache in migraineurs. *International Journal of Therapy and Rehabilitation, 2018;*25(8):382-394
45. Santiago MDS, Carvalho DS, Gabbai AA, MMP, Moutran ARC, Villa TR. Amitriptyline and aerobic exercise or amitriptyline alone in the treatment of chronic migraine: a randomized comparative study. Arq. *Neuro-Psiquiatr, 2014;*72(11). doi: 10.1590/0004-282X20140148
46. Moraska AF, Stenerson L, Butryn N, Krutsch JP, Schmiege 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, 2016;*31(2):159-68. doi: 10.1097/AJP.0000000000000091
47. Espi-Lopez GV, Rodriguez-Blanco C, Oliva-Pascual-Vaca A, Molina-Martinez FJ, Falla D. Do manual therapy techniques have a positive effect on quality of life in people with tension-type headache? A randomized controlled trial. *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine, 2016*;52(4):447-456. PMID:26928164
48. Espí-López GV, Zurriaga-Llorens R, Monzani L, Falla D. The effect of manipulation plus massage therapy versus massage therapy alone in people with tension-type headache. A randomized controlled clinical trial. *Eur J Phys Rehabil Med, 2016*;52(5):606-617.
49. Ferragut-Garcias A, Plaza-Manzano G, Rodriguez-Blanco C, Velasco-Roldan O, Pecos-Martin D, Oliva-Pascual-Vaca J, Llabres-Bennasar B, Oliva-Pascual-Vaca A. Effectiveness of a treatment involving soft tissue techniques and/or neural mobilization techniques in the management of tension-type headache: a randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil, 2017*;98(2):211-219. doi: 10.1016/j.apmr.2016.08.466

50. Castien RF, Van der Windt DAWM, Grooten A, Dekker J. Effectiveness of manual therapy for chronic tension-type headache: a pragmatic, randomised, clinical trial. *J Bodyw Mov Ther, 2011*;31(2):133-43. doi: 10.1177/0333102410377362
51. Ajimsha MS. Effectiveness of direct vs indirect technique myofascial release in the management of tension-type headache. *J Bodyw Mov Ther, 2011*;15(4):431-5. doi: 10.1016/j.jbmt.2011.01.021
52. Berggreen S, Wiik E, Lund H. Treatment of myofascial trigger points in female patients with chronic tension-type headache -- a randomized controlled trial. *Advances in Physiotherapy 2012*;14:10-17. doi: 10.3389/fneur.2018.00254
53. 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(4):576-85. PMID:25440210
54. Espí-López GV, Gómez-Conesa A. Efficacy of manual and manipulative therapy in the perception of pain and cervical motion in patients with tension-type headache: a randomized, controlled clinical trial. *J Chiropr Med, 2014*;13:4-13. PMID:24711779
55. Espí-López GV, Rodríguez-Blanco C, Oliva-Pascual-Vaca A, Benítez-Martínez JC, Lluch E, Falla E. Effect of manual therapy techniques on headache disability in patients with tension-type headache. Randomized controlled trial. *Eur J Phys Rehabil Med, 2014*;50(6):641-7. PMID:24785463
56. Ghanbari A, Rahimijaberi A, Mohamadi M, Abbasi L, Sarvestani FK. The effect of trigger point management by positional release therapy on tension type headache. *Neurorehabilitation 2012;*333-339. PMID:22672949
57. Mesa-Jiménez JA, Lozano-López C, Santiago Angulo-Díaz-Parreño S, Rodríguez-Fernández AL, De-la-Hoz-Aizpurua JL, Fernández-de-Las-Peñas C. Multimodal manual therapy vs. pharmacological care for management of tension-typeheadache: a meta-analysis of randomized trials. *Cephalgia, 2015*;35(14):1323-32. doi: 10.1177/0333102415576226

58. Moore CS, Sibbritt DW, Adams J. A critical review of manual therapy use for headache disorders: prevalence, profiles, motivations, communication and self-reported effectiveness. *MNC Neurology, 2017*;17(1):61. doi: 10.1186/s12883-017-0835-0

APPENDICE

Outcome	Study	Headache	Comparator	Scale	Group	Randomized	Drop out	Available	Baseline	Post Treatment / Run-out	Follow Up	Follow up	Follow up
Frequency of attacks (*)	Ajimsha 2011	TTH	Sham massage	Attacks x 4 weeks	Treatment 1	25	3	22	12.0±2.8	4.9±1.7			
					Treatment 2	25	3	22	12.4±2.8	5.7±1.3			
					Control	13	1	12	12.0±2.5	10.4±2.7			
	Chaibi 2016	MH	1) placebo (sham manipulation) 2) usual pharmacological management	Attacks x 4 weeks (*)	Treatment	35	6	29	6.5±3.3	3.9±3.1	4.5±3.6	4.1±3.9	4.4±4.2
					Placebo	35	8	27	8.3±5.6	4.1±5.7	4.6±5.7	5.1±6.4	4.1±6.0
					Control	34	13	21	7.8±6	6.1±5.9	6.2±5.6	6.8±6.3	8.0±8.2
	Espi-Lopez 2014 (1)	TTH	Placebo	Attacks x 4 weeks (*)	Treatment 1	20	0	20	3.25±2.29	2.6±2.13	2.45±2.08		
					Treatment 2	22	2	20	2.90±1.86	1.70±2.00	2.15±2.25		
					Treatment 3	20	0	20	3.8±1.79	1.55±1.50	1.65±1.75		
					Control	22	1	21	3.24±1.57	2.45±1.5	2.85±1.92		
	Espi-Lopez 2014 (2)	TTH	Placebo	Attacks x 4 weeks (*)	Treatment 1	20	0	20	3.25±2.29	2.60±2.13	2.45±2.08		
					Treatment 2	22	2	20	2.90±1.86	1.7±2.0	2.15±2.25		
					Treatment 3	20	0	20	3.80±1.79	1.55±1.50	1.65±1.75		
					Control	22	1 1	21 20	3.24±1.57	2.45±1.5	2.85±1.92		
		TTH	Sham massage	Attacks x 4 weeks (*)	Treatment	25	2	23	17.2±4.6	9.4±2.8	9.6±3.4		

	Ferragut-Garcías 2016				Control	25	1	24	14.4±5.4	13.8±5.0	13.6±4.6		
	Ghanbari 2012	TTH	Routine medication	Attacks x 4 weeks (*)	Treatment	15	0	15	24.88±4.44	15.32±8.90			
					Control	15	0	15	22.26±3.98	20.40±4.80			
	Ghanbari 2015	MH	Routine medication	Attacks x 4 weeks (*)	Treatment	22	0	22	8.00 ± 2.54	4.26±1.64	4.62±1.98		
					Control	22	0	22	7.9 ± 1.98	6.08±2.34	5.62±1.90		
	Kroll 2018	MH-TTH	Usual activity daily	Attacks x 4 weeks (*)	Treatment	36	10	26	9.2±5.2 - 7.6±6.5	7.2±5.8 - 8.3±8.2	7.2±4.9 - 7.9±7.6		
					Control	34	8	26	8.3±4.0 - 7.9±5.9	7.7±4.9 - 7.3±8.0	7.2±4.7 - 7.2±8.9		
	Moraska 2015	TTH	1) placebo 2) wait list	Attacks x 4 weeks (*)	Treatment	20	3	17	14.88±0.92	10.44±1.3			
					Placebo	21	2	19	15.24±0.84	11.84±1.31			
					Control	21	1	20	14.76±0.84	12.86±1.27			
	Santiago 2014	MH	Routine medication	Attacks x 4 weeks	Treatment	30	6	24	23±6.11	5±2.21			
					Control	30	4	26	25±6.31	13±6.41			
	Uthaikhup 2017	MH, TTH, CGH, mixed	Usual care	Attacks x 4 weeks	Treatment	33	0	33	4.3±0.4	1.7±0.4	1.5±0.4	0.8±0.2	
					Control	32	0	32	3.9±0.4	3.0±0.4	2.9±0.5	2.9±0.5	
	Youssef 2013	CGH	Massage	Attacks x 4 weeks	Treatment	20	2	18	6.1±1.11	1.94±0.64			
					Control	18	0	18	5.9±0.94	3.9±0.47			
Intensity of attacks(**)	Berggren 2012	TTH	wait list	0-100 VAS	Treatment	20	1	19	28.0±15.9	16.2±11.8			
					Control	19	3	16	26.6±12.6	24.9±14.5			
	Chaibi 2016	MH	1) placebo (sham manipulation) 2) usual pharmacological management	0-10 VAS (**)	Treatment	35	6	29	5.7±1.7	4.7±2.8	5.0±3.0	4.4±3.6	5.1±3.5
					Placebo	35	8	27	6.1±1.7	5.0±3.0	4.9±2.8	5.2±2.9	4.4±3.2
					Control	34	13	21	5.6±2.0	5.7±2.5	5.4±2.8	5.7±2.5	6.1±2.4
	Espi-Lopez 2014 (1)	TTH	Placebo	0-10 VAS(**)	Treatment 1	20	0	20	4.79±2.26	3.77±2.51	2.82±2.2		
					Treatment 2	22	2	20	5.12±1.95	3.03±2.8	3.28±2.39		
					Treatment 3	20	0	20	4.8±1.68	3.24±2.72	3.02±2.6		

					Control	22	1	21	5.24±1.8	3.95±2.12	3.86±2.00		
	Espi-Lopez 2014 (2)	TTH	Placebo	0-10 VAS(**)	Treatment 1	20	0	20	4.79±2.26	3.77±2.51	2.82±2.2		
					Treatment 2	22	2	20	5.12±1.95	3.03±2.8	3.28±2.39		
					Treatment 3	20	0	20	4.8±1.68	3.24±2.72	3.02±2.6		
					Control	22	1 1	21 20	5.24±1.8	3.95±2.12	3.86±2.0		
	Ferragut-Garcías 2016	TTH	Sham massage	0-10 VAS (**)	Treatment	25	2	23	44±11	28±8	28±10		
					Control	25	1	24	56±11	54±10	54±11		
	Ghanbari 2012	TTH	Routine medication	0-10 NPI (**)	Treatment	15	0	15	58.0±17.5	46.9±24.9			
					Control	15	0	15	60.3±9.9	63.6±11.4			
	Ghanbari 2015	MH	Routine medication	0-5 pain scale (**)	Treatment	22	0	22	66.8 ± 17.4	42.2 ± 11.6	39.0 ± 15		
					Control	22	0	22	70.0 ± 14.2	55.8 ± 8.2	55.2 ± 14.8		
	Kroll 2018	MH-TTH	Usual activity daily	0-10 NRS (**)	Treatment	36	10	26	5.6±1.8 - 2.8±1.2	4.5±2.4 - 2.5±1.5	4.7±2.1 - 2.4±1.6		
					Control	34	8	26	5.7±1.8 - 3.1±1.6	5.1±2.1 - 2.7±0.3	5.1±2.1 - 2.4±2.0		
	Malo-Urries	CGH	No treatment	0-10 VAS (**)	Treatment	41	0	41	1.31±2.25	0.72±1.19			
					Control	41	0	41	1.5±2.13	2.02±2.4s			
	Moraska 2015	TTH	1) placebo 2) wait list	0-100 VAS	Treatment	20	3	17	31.4 ±2.69	22.8±3.03			
					Placebo	21	2	19	33.3±2.52	31.5±2.80			
					Control	21	1	20	31.2±2.46	29.0±2.74			
	Uthaikhup 2017	MH, TTH, CGH, mixed	Usual care	0-10 NRS (**)	Treatment	33	0	33	4.5±0.3	1.4±0.3	1.5±0.3	1.2±0.3	
					Control	32	0	32	4.7±0.4	4.8±0.4	4.0±0.5	3.6±0.6	
	Youssef 2013	CGH	Massage	0-10VAS (**)2	Treatment	20	2	18	7.1±0.7	2.2±0.73			
					Control	18	0	18	6.8±0.62	4.3±0.69			

Duration of attacks	Cerritelli 2015	MH	1) sham 2) control	Hours x attack	Treatment	35	0	35	22.5±5.2	1.2±1.9			
					Control	35	0	35	22.3±5.0	18.6±4.6			
					Sham	35	0	35	22.5±5.2	22.3±4.2			
	Chaibi 2016	MH	1) placebo (sham manipulation) 2) usual pharmacological management	Hours x attack	Treatment	35	6	29	11.7±5.9	14.0±4.7	11.1±6.1	7.3±7.1	8.1±7.3
					Placebo	35	8	27	9.2±5.8	10.4±7.0	13.1±6.5	11.6±7.4	8.9±7.7
					Control	34	13	21	9.5±6.9	10.6±7.2	10.8±6.9	11.3±6.7	11.8±5.9
	Ghanbari 2012	TTH	Routine medication	Hours x attack	Treatment	15	0	15	6.42±5.70	2.19±2.28			
					Control	15	0	15	5.37±3.47	5.02±3.93			
	Ghanbari 2015	MH	Routine medication	Hours x attack	Treatment	22	0	22	35.59 ± 13.3	8.54 ± 3.76	8.95 ± 5.12		
					Control	22	0	22	35.36 ±8.85	19.22±8.09	18.0 ± 9.27		
	Kroll 2018	MH- TTH	Usual activity daily	Hours x attack	Treatment	36	10	26	104.9±83.6 - 90.3±112.9	80.9±90.7 - 94.5±128.8	75.7±69.1 - 81.94±102.4		
					Control	34	8	26	90.3±67.5 - 94.2±103.8	78.9±68.0 - 98.3±145.5	74.1±72.9 - 87.0±147.7		
	Moraska 2015	TTH	1) placebo 2) wait list	Hours x attack	Treatment	20	3	17	3.15±0.43	2.65±0.47			
					Placebo	21	2	19	2.86±0.40	3.01±0.44			
					Control	21	1	20	3.02±0.39	3.12±0.43			
	Uthaikhup 2017	MH, TTH, CGH, mixed	Usual care	Hours x attack	Treatment	33	0	33	5.2±1.0	2.2±0.6	2.7±0.9	1.9±0.9	
					Control	32	0	32	4.8±1.0	4.7±1.0	4.7±1.1	5.6±1.2	
	Youssef 2013	CGH	Massage	Hours x attack	Treatment	20	2	18	3.5±0.51	1.4±0.35			
					Control	18	0	18	3.6±0.73	1.64±0.51			

Tabella 2. Valori estratti dai trial riguardanti la frequenza, l'intensità e la durata dei sintomi nel *TTH, MH* e *CGH* misurati alla baseline, dopo il trattamento e nei follow-up. Note: (*) attacchi al mese; (**) 0-100 Numeric Pain Scale; UC: Usual Care; RM: Routine Medication; US: ultrasound; TTH: Tension Type Headache; MH: Migraine; VAS: Visual Analogue Scale; NPI: Numeric Pain Index; NRS: Numerical Rating Scale.