



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. 2019/2020

Campus Universitario di Savona

## **Valore prognostico dei fattori psicosociali nella cefalea muscolo-tensiva**

Candidato:

Dott.ssa Ft, Noemi Corbetta

Relatore:

Dott. Ft, MSc, OMPT, Tommaso Rodari



# INDICE

<b>ABSTRACT</b>	<b>5</b>
<b>1. INTRODUZIONE E BACKGROUND</b>	<b>6</b>
1.1 DEFINIZIONE	6
1.2 EPIDEMIOLOGIA	6
1.3 CLASSIFICAZIONE	7
1.4 PRESENTAZIONE CLINICA	8
1.5 TTH E FATTORI PSICOSOCIALI	8
1.6 RAZIONALE E OBIETTIVO DELL'ELABORATO	9
<b>2. MATERIALI E METODI</b>	<b>10</b>
2.1 CRITERI DI ELEGGIBILITÀ	10
2.2 FONTI DI INFORMAZIONE E RICERCA BIBLIOGRAFICA	10
2.3 SELEZIONE DEGLI STUDI	12
2.4 PROCESSO DI RACCOLTA DEI DATI E CARATTERISTICHE DEI DATI	12
2.5 RISCHIO DI BIAS NEI SINGOLI STUDI	12
2.6 SINTESI DEI RISULTATI	13
<b>3. RISULTATI</b>	<b>14</b>
3.1 SELEZIONE DEGLI STUDI	14
3.2 DESCRIZIONE DEGLI STUDI INCLUSI	16
3.3 VALUTAZIONE DEL RISCHIO DI BIAS NEGLI STUDI INCLUSI	17
3.4 RISULTATI	19
<b>4. DISCUSSIONE</b>	<b>22</b>
4.1 POPOLAZIONE ADOLESCENZIALE E TTH	22
4.2 QUALITÀ DEL SONNO E TTH	23
4.3 FATTORI PSICOLOGICI	24
4.4 LIMITI	25
<b>5. CONCLUSIONI</b>	<b>27</b>
<b>BIBLIOGRAFIA</b>	<b>28</b>
<b>APPENDICE</b>	<b>30</b>



## ABSTRACT

**INTRODUZIONE:** la cefalea muscolo-tensiva (TTH) è la cefalea primaria più rappresentata (*lifetime prevalence* 30-78%), ma, al contempo, la meno studiata. Conoscendo l'importante impatto che i fattori psicosociali hanno nella caratterizzazione di questo disturbo, l'obiettivo della revisione sistematica è di analizzare il loro ruolo prognostico su dolore e disabilità.

**MATERIALI E METODI:** la revisione sistematica è stata condotta seguendo il PRISMA *statement*. Le banche dati consultate sono state *PEDro* e *MEDLINE*; per quest'ultima, la stringa è stata creata secondo il modello PEO. Sono stati inclusi gli studi longitudinali di coorte senza coorte parallela, scritti in lingua italiana o inglese, di cui reperibile il *full-text* e con oggetto l'analisi del ruolo prognostico dei fattori psicosociali su disabilità e dolore nei pazienti con TTH. Si è proceduto dapprima con lettura di titolo e *abstract* e poi del *full-text*. L'analisi qualitativa è stata effettuata con il *QUIPS tool*.

**RISULTATI:** dagli iniziali 574 articoli, sono stati inclusi 8 studi. 3 studi hanno mostrato rischio di *bias* moderato, principalmente per mancanza di descrizione del campione al *follow-up* e di aggiustamento delle analisi statistiche con fattori confondenti. I restanti studi sono stati valutati con rischio di *bias* basso. Sono emersi interesse per la popolazione adolescenziale con TTH, studiata da 3 articoli, e un generale accordo nel definire qualità del sonno, ansia e depressione come fattori prognostici negativi.

**CONCLUSIONI:** disturbi del sonno, ansia e depressione sono i fattori psicosociali che sembrano maggiormente influenzare in modo negativo la prognosi della TTH. Questi risultati andrebbero ulteriormente confermati da futuri studi prospettici, in modo da ampliare la conoscenza in quest'ambito e da permettere una gestione efficace ed efficiente del paziente con TTH.

# 1. INTRODUZIONE E BACKGROUND

## 1.1 Definizione

Con il termine “cefalea” si identifica un dolore, di qualsiasi genesi e con qualsiasi caratteristica, localizzato alla regione del capo. Si tratta di una patologia molto rappresentata nella popolazione generale, con percentuali di prevalenza e incidenza differenti in base alla forma di cefalea considerata. (1)

A seconda della patogenesi e dei meccanismi alla base, le cefalee si dividono in:

- primarie, in cui non è possibile definire una causa patologica alla base. Esse sono influenzate da una complessa combinazione di fattori genetici ed ambientali. Per questo motivo, la diagnosi avviene per esclusione. Fanno parte di queste l'emicrania, la cefalea a grappolo e la cefalea muscolo-tensiva (TTH), che è la forma più comune e frequente di cefalea primaria; (2)
- secondarie, nelle quali si riconosce una causa patologica legata ad un'alterazione strutturale o funzionale. Sono esempi di cefalee secondarie la cefalea cervicogenica e la cefalea post-whiplash.

## 1.2 Epidemiologia

Secondo il *Global Burden of Disease Study*, le cefalee sono il secondo disturbo muscolo-scheletrico prevalente in tutto il mondo e risultano avere un peso economico stimato di circa 1,6 miliardi di dollari. (3)

Studi recenti hanno evidenziato come i disturbi cefalgici, soprattutto quelli primari, siano molto più disabilitanti e prevalenti di quanto non si credesse in passato: in particolare, si stima che circa 1,89 miliardi di persone soffrano di cefalea muscolo-tensiva. (4) Inoltre, la percentuale di persone che si trovano a fronteggiare episodi di TTH nella propria vita varia dal 30% al 78% nella popolazione generale. (1,5)

La fascia d'età media di insorgenza è tra i 25 e i 30 anni e le donne sembrano essere leggermente più colpite (F:M=5:4). (6)

### 1.3 Classificazione

L'*International Headache Society* (IHS), società di riferimento internazionale nel campo delle cefalee, ha stilato i criteri diagnostici per la classificazione di questi disturbi.

Nella prima versione dell'*International Classification of Headache Disorders* (ICDH-I), gli Studiosi hanno fatto distinzione tra TTH episodica e TTH cronica, in base alla frequenza di manifestazione degli attacchi cefalgici; successivamente, l'ICHD-II ha promosso un'ulteriore distinzione, dividendo la TTH episodica in frequente e infrequente. Attualmente, l'ultima classificazione in vigore è l'ICHD-III del 2018. (5)

I pazienti che presentano TTH episodica frequente mostrano un grado di disabilità maggiore rispetto a chi soffre di TTH episodica infrequente; spesso, infatti, questi ultimi non ricorrono nemmeno al consulto medico. Data l'importante prevalenza della TTH, la distinzione in queste due categorie è risultata di fondamentale aiuto nella pratica clinica per non considerare tutti gli attacchi di TTH come disturbi significativi, e quindi differenziare chi richiede e necessita cura medica da chi no. (5) Nella forma cronica, che colpisce tra lo 0,5% e il 3% della popolazione, (7) le disabilità e le limitazioni della qualità di vita del paziente diventano importanti e serie. (5)

Nella Tabella 1, mostrata di seguito, vengono illustrati i criteri diagnostici. (8)

<b>TTH episodica sporadica</b>	<b>TTH episodica frequente</b>	<b>TTH cronica</b>
A. almeno 10 episodi di cefalea che si verifichino in media <1 giorno al mese (<12 giorni all'anno) e che soddisfino i criteri B-D; B. durata da 30 minuti a 7 giorni; C. almeno due delle seguenti quattro caratteristiche: 1. localizzazione bilaterale; 2. qualità gravativa o costrittiva (non pulsante); 3. intensità lieve o media; 4. non aggravata dall'attività fisica di routine, come	A. almeno 10 episodi di cefalea che si verifichino in media 1-14 giorni al mese per > 3 mesi (≥12 giorni e <180 giorni all'anno) e che soddisfino i criteri B-D; B. durata da 30 minuti a 7 giorni; C. almeno due delle seguenti quattro caratteristiche: 1. localizzazione bilaterale; 2. qualità gravativa o costrittiva (non pulsante); 3. intensità lieve o media; 4. non aggravata dall'attività fisica di routine, come	A. la cefalea è presente in media ≥15 giorni al mese per > 3 mesi (≥180 giorni all'anno) e che soddisfino i criteri B-D; B. durata da ore a giorni, o continua; C. almeno due delle seguenti quattro caratteristiche: 1. localizzazione bilaterale; 2. qualità gravativa o costrittiva (non pulsante); 3. intensità lieve o media; 4. non aggravata dall'attività fisica di routine, come

camminare o salire le scale. D. si verificano entrambe le seguenti condizioni: 1. assenza di nausea e vomito; 2. può essere presente fotofobia oppure fonofobia, ma non entrambe. E. non meglio inquadrata da altra diagnosi ICHD-3.	camminare o salire le scale. D. si verificano entrambe le seguenti condizioni: 1. assenza di nausea e vomito; 2. può essere presente fotofobia oppure fonofobia, ma non entrambe. E. non meglio inquadrata da altra diagnosi ICHD-3.	camminare o salire le scale. D. si verificano entrambe le seguenti condizioni: 1. non più di uno tra i seguenti sintomi: fotofobia, fonofobia o lieve nausea; 2. assenza di nausea moderata o forte e di vomito. E. non meglio inquadrata da altra diagnosi ICHD-3.
--	--	---

Tabella 1. Criteri IHS per diagnosi di TTH

## 1.4 Presentazione clinica

Generalmente, i soggetti che soffrono di TTH descrivono il loro disturbo come un dolore a morsa: spesso lo indicano in zona frontale, temporale o della muscolatura cervicale o lo mimano come “cerchio alla testa”. Inoltre, il dolore non è di qualità pulsante, spesso bilaterale e di intensità lieve o moderata, il quale può avere una durata variabile da qualche ora a qualche giorno. (9) Dato anamnestico importante è l'assenza di sintomi costituzionali e neurologici durante l'attacco di TTH. (9)

## 1.5 TTH e fattori psicosociali

In passato, si credeva che la TTH avesse patogenesi psicogena, (10) mentre, ad oggi, si attribuisce maggior ruolo a fattori neurobiologici, anche se non rappresentano l'unico elemento alla base della cefalea muscolo-tensiva. (11) Nonostante questo, la patogenesi è incerta e non del tutto nota.

In letteratura sono stati studiati meccanismi del dolore sia periferici sia centrali: (2) sembrerebbe che i primi prevalgano nelle forme episodiche infrequenti ed episodiche frequenti, mentre i secondi in quelle croniche. Nel complesso, parrebbe che svariati fattori, tra cui quelli neurofisiologici, fisici ed emotivi, possano aumentare l'eccitabilità del sistema nervoso centrale. (12)



Negli anni, con l'intento di spiegare le caratteristiche e il decorso della TTH e le disabilità ad essa connesse, la letteratura si è progressivamente spostata da una visione puramente biomedica ad una visione biopsicosociale. Infatti, è cresciuta sempre più la consapevolezza che, accanto al contributo biologico, ci sia un ruolo importante dei fattori psicosociali, in grado di alterare la percezione dell'entità del disturbo cefalgico e l'impatto che questo ha su funzionalità, decorso clinico e prognosi del trattamento. (11) Nonostante questo, a causa della scarsità degli studi che analizzano il ruolo dei fattori psicosociali nella TTH, non è possibile definire se questi abbiano un peso più rilevante rispetto a quello giocato dai fattori neurobiologici. (11)

Oltre al grande impatto numerico sulla popolazione generale, bisogna porre adeguata enfasi sul fatto che le cefalee, soprattutto le primarie, sono molto spesso accompagnate da livelli di disabilità tali da influire negativamente sulla vita personale, familiare e lavorativa dei soggetti che ne soffrono. (4) Gli studi sono sempre più concordi sull'elevato impatto socio-economico della TTH; nello specifico, essa è sempre più responsabile di giorni di assenza da lavoro. (10)

Tra i fattori psicosociali studiati, si ritrovano: self efficacy, gestione del locus of control, ansia, depressione, coping, rabbia, insoddisfazione, disturbi del sonno, irritabilità, condizioni lavorative stressanti, scarse condizioni socio-economiche, abitative e scolastiche, problematiche della sfera comportamentale e psichiatrica. (11,13)

## **1.6 Razionale e obiettivo dell'elaborato**

Nonostante la sua elevata prevalenza, la TTH risulta la tipologia di cefalea primaria meno studiata e approfondita in letteratura. (2)

In un'ottica biopsicosociale, emerge la necessità di inquadrare correttamente i pazienti con cefalea muscolo-tensiva, al fine di poter impostare un trattamento personalizzato sulla base degli impairment riscontrati.

A tale proposito, l'obiettivo di questa revisione sistematica è quello di approfondire il ruolo prognostico dei fattori psicosociali, indagando quali di essi possano influenzare il decorso di dolore e disabilità nei pazienti con TTH.

## 2. MATERIALI E METODI

### 2.1 Criteri di eleggibilità

Seguendo il modello PEO, la seguente revisione sistematica ha preso in analisi gli studi che in letteratura affrontano il ruolo prognostico dei fattori psicosociali nella TTH, considerando come *outcome* il dolore e la disabilità.

Sono stati inclusi gli articoli scritti in lingua italiana o inglese di cui reperibile il *full text*.

In assenza di una revisione sistematica che in letteratura affronti l'argomento del ruolo prognostico dei fattori psicosociali nella TTH, non sono state imposte restrizioni in termini di data di pubblicazione degli studi considerati.

Inoltre, trattandosi di uno studio prognostico, sono stati presi in esame studi di tipo osservazionale di coorte senza coorte parallela.

Il quesito di ricerca è stato indirizzato a tutte e tre le forme di TTH (episodica infrequente, episodica frequente e cronica).

### 2.2 Fonti di informazione e ricerca bibliografica

La ricerca bibliografica, effettuata a dicembre 2020, ha incluso gli studi inerenti al quesito di ricerca e pubblicati prima di questa data sulle banche dati MEDLINE (1950 – dicembre 2020) e PEDro.

Il quesito di ricerca è stato elaborato seguendo il modello PEO:

- Paziente/Popolazione/Problema: cefalea muscolo-tensiva;
- Esposizione: fattori psicosociali;
- *Outcome*: dolore e disabilità.

Di seguito, vengono mostrate le stringhe impiegate.

#### **Medline**

```
((((((Tension-Type Headache[MeSH Terms])  
OR ("Tension-Type Headache")) OR ("Ten-  
sion-Type Headaches")) OR ("Tension Type  
Headache")) OR ("Tension Type Head-  
aches")) AND  
((((((((((((((((((((((((((((((((("psychosocial
```

	<p>factor") OR ("psychosocial factors")) OR (depression[MeSH Terms])) OR (depression)) OR (anxiety[MeSH Terms])) OR (anxiety)) OR (catastrophization[MeSH Terms])) OR (catastrophization)) OR (irritability)) OR (irritable mood[MeSH Terms])) OR ("irritable mood")) OR ("depressed mood")) OR (dissatisfaction)) OR (self efficacy[MeSH Terms])) OR ("self efficacy")) OR (adaptation, psychological[MeSH Terms])) ("adaptation, psychological")) OR ("coping behavior")) OR (anger[MeSH Terms])) OR (anger)) OR (internal-external control[MeSH Terms])) OR ("internal-external control")) OR ("locus of control")) OR (social class[MeSH Terms])) OR ("social class")) OR (economic status[MeSH Terms])) OR ("economic status")) OR ("bad financial situation")) OR ("housing condition")) OR ("family condition")) OR (sleep initiation and maintenance disorders[MeSH Terms])) OR ("sleep initiation and maintenance disorders")) OR (insomnia)) OR ("poor sleep quality")) OR ("insufficient sleep")) OR (overwork)) OR ("work presenteeism")) OR ("work absenteeism")) OR ("work performance")) OR ("quality of work life")) OR (mobbing))) AND (((pain[MeSH Terms]) OR (pain)) OR (disability))</p>
<b>PEDro</b>	Tension-Type Headache

Oltre alle suddette modalità, analizzando la bibliografia degli studi inclusi, sono stati compresi, dopo attenta analisi, anche articoli non intercettati dalla stringa di ricerca, ma ritenuti rilevanti per la risposta al quesito clinico.

Inoltre, in caso di non reperibilità di un articolo, si è proceduto tramite richiesta dello stesso all'Autore.

## 2.3 Selezione degli studi

Gli studi sono stati selezionati secondo i criteri di eleggibilità stabiliti.

Confrontando i risultati delle stringhe dei due database, sono stati rimossi i duplicati. Una prima selezione è stata effettuata tramite lettura del titolo e dell'*abstract* degli articoli; successivamente, si è proceduto con la lettura del *full text*.

L'inclusione o meno dello studio nella revisione è stata valutata dalla stessa persona che ha eseguito la ricerca bibliografica.

Il processo di selezione degli studi è mostrato tramite *PRISMA flow diagram*.

## 2.4 Processo di raccolta dei dati e caratteristiche dei dati

I dati raccolti sono stati riassunti e mostrati tramite tabella di contingenza su file *Excell*.

Le caratteristiche prese in considerazione per ogni studio sono state:

- informazioni relative all'articolo: titolo, disegno di studio, autore, anno di pubblicazione, rivista di pubblicazione;
- caratteristiche della popolazione studiata (età; forma di TTH);
- fattori psicosociali considerati nella prognosi della TTH;
- *outcome* analizzati (dolore e disabilità);
- risultati per l'*outcome* di interesse.

## 2.5 Rischio di bias nei singoli studi

Il rischio di *bias* negli articoli selezionati è stato definito con il *QUIPS tool*. Si tratta di uno strumento di valutazione qualitativa degli studi prognostici: il lettore deve fornire una stima del rischio di *bias* (basso, medio o alto) valutando 6 domini dello studio (*Study Participation; Study Attrition; Prognostic Factor Measurement; Outcome Measurement; Study Confounding; Statistical Analysis and Reporting*). (14)

Il link di riferimento è il seguente:

<https://methods.cochrane.org/sites/methods.cochrane.org.prognosis/files/public/uploads/QUIPS%20tool.pdf>

## **2.6 Sintesi dei risultati**

La sintesi dei risultati è stata condotta in modo qualitativo.

In particolare, come spiegato sopra, ci si è posti come obiettivo quello di considerare nel complesso la popolazione con TTH. In base ai risultati ottenuti, si è cercato, ove possibile, di stratificare i dati per forma di cefalea muscolo-tensiva, per evidenziare, se presenti, eventuali differenze nel grado di influenza dei singoli fattori psicosociali sulla prognosi del disturbo cefalalgico.

### 3. RISULTATI

#### 3.1 Selezione degli studi

Le due stringhe di ricerca formulate hanno prodotto 583 risultati in totale; nello specifico, la ricerca su *Medline* ha individuato 442 studi, mentre quella su *PEDro* 141 studi.

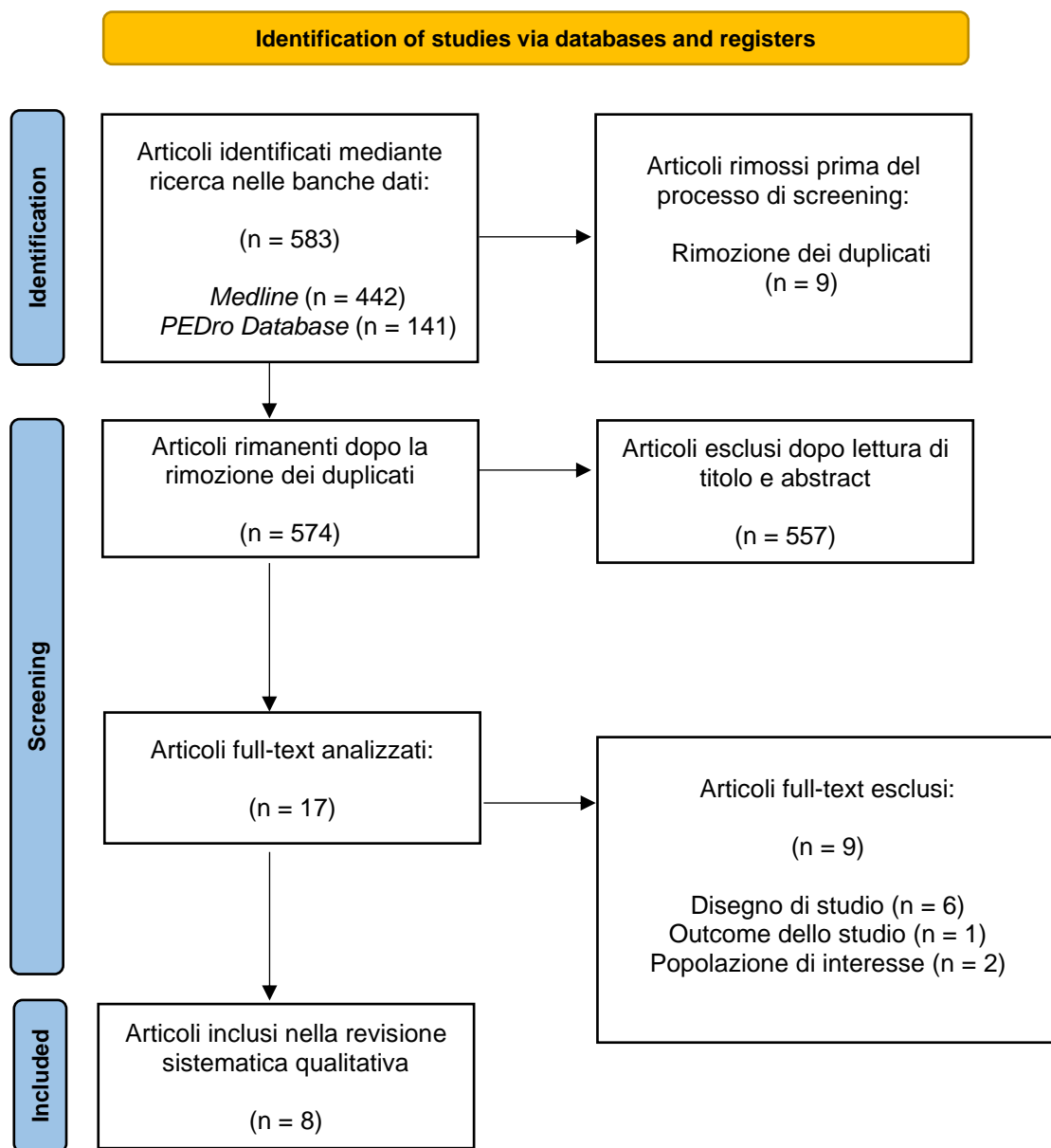
La ricerca dei duplicati ha rimosso 9 articoli, portando il numero totale di studi da valutare a 574.

La valutazione è stata effettuata in prima istanza tramite lettura di titolo e *abstract*, la quale ha condotto all'ulteriore eliminazione di 557 studi. In particolare, la ricerca con *PEDro* ha prodotto solo revisioni sistematiche e articoli inerenti al trattamento, quindi non ha rilevato alcuno studio eleggibile.

In seconda battuta, dopo consultazione del *full-text* dei 17 articoli rimanenti, sono stati rimossi altri 9 articoli: 6 per la tipologia di disegno dello studio, 2 per la popolazione di studio e 1 per *outcome* di studio diversi da quelli esplicitati nei criteri di inclusione.

In conclusione, si è giunti all'inclusione di 8 studi rilevanti ai fini della revisione sistematica (Tabella 3).

Il processo di selezione degli studi è stato riassunto nel *PRISMA flow diagram*.



PRISMA 2020 flow diagram

### 3.2 Descrizione degli studi inclusi

Dall'analisi di ognuno degli 8 articoli inclusi sono stati estrapolati i principali dati di interesse:

- Autore e anno di pubblicazione;
- durata del *follow-up*;
- descrizione del campione in esame;
- fattori prognostici psicosociali analizzati e relative scale di valutazione;
- *outcome* finali di interesse e relative scale di valutazione;
- risultati ottenuti.

La Tabella 3, posta in appendice, sintetizza queste caratteristiche e pone in risalto i punti chiave di ogni studio, facilitando l'analisi dei risultati.

Tutti gli articoli, ad eccezione quello di Novo *et al.* del 2017, hanno trattato anche altri fattori prognostici (i.e. frequenza e l'intensità della cefalea) o altre forme di cefalea primaria (i.e. emicrania): si specifica, quindi, che nella Tabella 2 sono stati riportati solo i dati di interesse ai fini della conduzione della revisione sistematica.



### 3.3 Valutazione del rischio di bias negli studi inclusi

La valutazione qualitativa con il *QUIPS tool* ha individuato tre studi a moderato rischio di *bias* (15–17) e 5 studi a basso rischio di *bias* (18–22).

Lo studio di **Ødegård et al.** del 2011 ha ottenuto un punteggio di moderato rischio di *bias* a causa della poca chiarezza nella descrizione delle caratteristiche e dei criteri di inclusione ed esclusione del campione studiato. Inoltre, considerando la frequenza degli attacchi di cefalea come *outcome* finale, viene definita la quantità di giorni che distingue una cefalea frequente (1-14 giorni al mese) da una cronica (>14 giorni al mese), ma non vengono date informazioni su come sia stata raccolta questa informazione.

Anche lo studio di **Amouroux et al.** del 2017 ha un rischio di *bias* moderato. Così come per l'articolo sopra, manca una descrizione dettagliata delle caratteristiche del campione di partenza, presente, invece, per il campione del *follow-up*. Il paragrafo inerente all'analisi statistica rimane superficiale e non esaustivo; in aggiunta, durante l'analisi dei risultati non è stato effettuato l'aggiustamento per i fattori confondenti. In ultimo, la rilevazione dei fattori prognostici psicosociali è poco dettagliata, mancando la modalità di somministrazione dei questionari.

Il terzo studio con rischio di *bias* moderato è quello di **Novo et al.** del 2019, in cui mancano i dati sul *follow-up* e non è stata effettuato l'aggiustamento per i fattori confondenti nell'esecuzione dell'analisi statistica.

Di seguito, la Tabella 2, riassume la valutazione qualitativa di ogni item degli 8 articoli.



Studio	Study Participation	Study Attrition	Prognostic Factor Measurement	Outcome Measurement	Study Confounding	Statistical Analysis and Reporting	Overall Risk of Bias
<b>Cassidy et al., 2003</b>	BASSO	ALTO	BASSO	BASSO	BASSO	BASSO	
<b>Ødegård et al., 2011</b>	MODERATO	BASSO	BASSO	MODERATO	BASSO	BASSO	
<b>Blaauw et al., 2015</b>	BASSO	BASSO	BASSO	MODERATO	BASSO	BASSO	
<b>Amouroux et al., 2017</b>	MODERATO	BASSO	MODERATO	BASSO	ALTO	MODERATO	
<b>Novo et al., 2017</b>	BASSO	BASSO	BASSO	BASSO	ALTO	BASSO	
<b>Novo et al., 2019</b>	BASSO	ALTO	BASSO	BASSO	ALTO	BASSO	
<b>Law et al., 2020</b>	BASSO	BASSO	BASSO	BASSO	BASSO	BASSO	
<b>Houle et al., 2020</b>	BASSO	BASSO	BASSO	BASSO	ALTO	BASSO	

Tabella 2. valutazione qualitativa degli studi con QUIPS tool

### 3.4 Risultati

Tutti gli studi considerati sono prospettici longitudinali di coorte. Sono stati considerati anche studi con coorte parallela solo e unicamente per l'analisi dei risultati inerenti alla categoria specifica dei pazienti con TTH, tralasciando quindi la parte di comparazione tra due gruppi con cefalea diversa (i.e. TTH VS emicrania) o tra gruppo TTH e controllo.

L'*outcome* comune agli articoli è la disabilità; sono stati inclusi anche due articoli con *outcome* finale la frequenza degli attacchi cefalgici, supponendo che un aumento di quest'ultima gravi sul dominio della disabilità del paziente (15,20).

Nella descrizione sotto, verranno illustrati solo i risultati di interesse per la revisione sistematica.

**Cassidy et al.** hanno indagato i fattori prognostici (depressione, ansia e nevrosi) agenti sulla disabilità a 9 mesi in pazienti con cefalea primaria (emicrania e TTH). La conclusione che si trae da questo lavoro è che il riscontro di nevrosi alla baseline è risultato significativamente predittivo sulla presenza di depressione al *follow-up*, mentre non ha influito sulla disabilità al *follow-up*.

L'articolo di **Ødegård et al.** si prefigge di portare avanti uno studio longitudinale di coorte composto da diverse tappe (HUNT-1 1984-1986; HUNT-2 1995-1997; HUNT-3 2006-2008). La popolazione di interesse, con età  $\geq$  a 20, appartiene alla contea Nord-Trøndelag, in Norvegia, considerata come rappresentativa dell'intero Paese. I campioni analizzati nelle tre fasi sono caratterizzati da alti numeri di partecipanti; infatti, si tratta di uno studio con due obiettivi: indagare l'influenza dell'insonnia nei controlli sani in HUNT-2 sullo sviluppo di cefalea dopo 11 anni (HUNT-3); indagare la relazione tra insonnia alla baseline e cefalea al *follow-up*. Questo ultimo obiettivo è stato quello di interesse per la revisione sistematica. In particolare, è emersa associazione significativa ( $p < 0,001$ ) tra insonnia alla baseline e frequenza della cefalea al *follow-up* nei pazienti con TTH. Inoltre, si è individuato un rischio maggiore nello sviluppo di forme di cefalea cronica, soprattutto CTTH, in soggetti con insonnia alla baseline.

Anche **Blaauw et al.** hanno preso in analisi la popolazione della contea di Nord-Trøndelag, considerando, però, la fascia adolescenziale (12-20 anni). L'obiettivo dell'articolo è quello di identificare l'associazione tra ansia e depressione, difficoltà di condotta e di attenzione negli adolescenti e le caratteristiche della cefalea a 5 anni (HUNT-1 1995-1997; HUNT-2 1999-2001). Anche in questo caso, il campione è nell'ordine delle migliaia di partecipanti, considerando anche la popolazione sana. Per la parte di studio di interesse, nei pazienti con TTH

si è riscontrata mancanza di associazione significativa tra presenza di sintomi depressivi e di ansia e difficoltà di condotta e di attenzione e lo sviluppo di cefalea ricorrente al *follow-up*.

Prendendo sempre in analisi la popolazione adolescenziale, **Amouroux et al.** hanno investigato decorso della cefalea, frequenza degli attacchi cefalgici, ansia, sintomi depressivi e assenteismo da scuola in adolescenti con emicrania e TTH a 5 anni di *follow-up*. In secondo luogo, lo studio si è prefissato di analizzare una possibile associazione tra caratteristiche della cefalea, problematiche psicologiche e assenteismo da scuola e la disabilità legata alla cefalea. Dall'analisi statistica, alti livelli di depressione alla baseline ( $p = 0,032$ ) e una peggiore evoluzione della depressione nel tempo ( $p = 0,002$ ) sono risultati significativamente associati a più alte disabilità a 5 anni.

Lo studio di **Novo et al.** del 2017 ha considerato, invece, pazienti con CTTH al fine di identificare le variabili che ad un anno di *follow-up* sono associate alla disabilità emotiva e fisica. I fattori prognostici presi in esame sono stati ansia, depressione, qualità del sonno e alcune voci del questionario SF-36 (i.e. vitalità e stima della salute mentale generale). I risultati ottenuti sono stati molteplici. Per quando concerne la disabilità emotiva, si è riscontrato che essa sembri aumentare al *follow-up* in relazione a peggiori livelli di qualità del sonno ( $p = 0,004$ ) e a più alti punteggi di depressione ( $p < 0,001$ ) alla baseline; al contrario, si è verificato peggioramento della disabilità emotiva al *follow-up* in presenza di livelli inferiori di vitalità ( $p = 0,001$ ) e qualità di salute mentale generale inferiore ( $p = 0,002$ ) alla baseline. Nello specifico, la depressione alla baseline, oltre ad avere un impatto diretto sulla disabilità emotiva ad un anno ( $p < 0,001$ ), contribuisce per il 5% al peggioramento di quest'ultima al *follow-up*. In merito alla disabilità fisica, anche il suo peggioramento al *follow-up* è apparso mediato da peggiore qualità del sonno ( $p = 0,01$ ), alti livelli di depressione ( $p = 0,004$ ), bassi livelli di vitalità ( $p < 0,001$ ) e di qualità della salute mentale generale ( $p = 0,03$ ). Inoltre, l'entità della disabilità emotiva alla baseline, oltre ad avere un impatto diretto significativo sulla disabilità fisica ad un anno ( $p < 0,001$ ), contribuisce del 46% nella variazione della disabilità fisica al *follow-up*.

Sempre **Novo et al.**, nel 2019, hanno studiato la popolazione con TTH, al fine di ricercare eventuali differenze tra i due sessi nella relazione tra disabilità fisica ed emotiva e caratteristiche del dolore, qualità del sonno, ansia e depressione ad un anno di *follow-up*. importante sottolineare che alti punteggi alla PSQI indicano peggiore qualità del sonno, alti punteggi alla HADS-D indicano maggiore presenza di sintomi depressivi e alti punteggi di HDI indicano alti livelli di disabilità. Anche questo studio ha portato a svariati risultati. Negli uomini,

qualità del sonno (rispettivamente  $p < 0,001$  e  $p < 0,001$ ) e depressione (rispettivamente  $p < 0,001$  e  $p < 0,001$ ) hanno ottenuto una correlazione positiva e significativa con disabilità emotiva e fisica al *follow-up*. Nello specifico, la qualità del sonno alla baseline ha contribuito al 34,2% ( $p < 0,001$ ) nella variazione del punteggio HDI-E al *follow-up* e nel 31,1% ( $p < 0,001$ ) nella variazione del punteggio HDI-P al *follow-up*. Nelle donne, invece, il fattore prognostico più importante è risultata la depressione. È emersa una correlazione positiva e significativa tra disabilità emotiva al *follow-up* e qualità del sonno ( $p = 0,005$ ) e depressione ( $r = 0,515$ ;  $p < 0,001$ ) alla baseline, e tra disabilità fisica al *follow-up* e depressione ( $p < 0,001$ ) alla baseline. Nello specifico, sintomi depressivi alla baseline contribuiscono al 22,1% ( $p < 0,001$ ) nella variazione del punteggio HDI-E al *follow-up* e nel 10% ( $p < 0,001$ ) nella variazione del punteggio HDI-P al *follow-up*.

Sulla stessa scia di **Blaauw et al.** e **Amouroux et al.**, **Law et al.** hanno posto il focus sugli adolescenti con cefalea primaria (emicrania e TTH), ma, in aggiunta, hanno coinvolto anche i genitori, con l'intento di studiare un'eventuale associazione bidirezionale tra fattori inerenti ai genitori (catastrofizzazione e comportamenti protettivi) e la disabilità legata alla cefalea dei figli a 6 mesi. Pur non avendo effettuato un'analisi distinta tra pazienti con emicrania e pazienti con TTH, questo studio è risultato interessante per il suo disegno e obiettivo; infatti, si tratta dell'unico studio in esame che ha considerato dei fattori prognostici esterni. La presenza di alti livelli di catastrofizzazione nei genitori alla baseline ha predetto una maggiore disabilità nei figli a 6 mesi. Questo non è avvenuto, invece, per i comportamenti protettivi. Considerando la frequenza degli attacchi cefalgici negli adolescenti a 6 mesi, essa è risultata legata ad alti livelli di catastrofizzazione e comportamenti protettivi dei genitori alla baseline.

In ultimo, ma non per importanza, lo studio di **Houle et al.** si è chiesto se le caratteristiche della cefalea alla baseline potesse predire la disabilità futura nei pazienti con TTH ad un mese e a tre mesi. I fattori prognostici considerati sono stati ansia, kinesiofobia e self-efficacy. Alti punteggi della scala STAI-Y indicano alti livelli di ansia, così come alti livelli alla scala HIT-6 indicano alti livelli di disabilità. Analizzando un rapporto esclusivo tra ansia alla baseline e disabilità a tre mesi, è emersa una correlazione positiva e significativa ( $p = 0,031$ ) tra i due fattori. Di contro, però, una volta inserito il punteggio della scala STAI-Y nell'analisi di regressione multipla insieme a quantità di anni con TTH, intensità e disabilità legate al neck pain e frequenza e intensità della TTH, pur rimanendo la correlazione, perde di significatività statistica ( $p = 0,304$ ). Kinesiofobia e *self-efficacy* non hanno mostrato effetti sulla disabilità a 3 mesi.

## 4. DISCUSSIONE

Questa revisione sistematica mira ad indagare il ruolo prognostico dei fattori psicosociali su dolore e disabilità nei pazienti con TTH. L'obiettivo nasce da una preliminare ricerca in letteratura che ha evidenziato come i fattori psicosociali concorrano nel costituire il quadro generale della TTH, soprattutto nella sua forma cronica. Trattandosi per lo più di studi *cross-sectional*, si è voluto approfondire il tema su un più ampio lasso di tempo, investigando la prognosi in studi prospettici longitudinali di coorte senza coorte parallela.

### 4.1 Popolazione adolescenziale e TTH

Tre studi su otto hanno analizzato la popolazione adolescenziale, in cui la cefalea rappresenta il disturbo neurologico più comune: (23) la sua prevalenza è del 58,4% e, nello specifico, la prevalenza della TTH in questa popolazione è del 7,8%. (24) Oltre ad essere molto rappresentato, il disturbo cefalgico è di interesse scientifico perché causa notevoli disabilità, peggiorando la qualità di vita degli adolescenti che ne soffrono. (25)

**Blaauw et al.** e **Amouroux et al.** hanno settato il *follow-up* a 5 anni con l'intento di verificare entrambi il ruolo prognostico di ansia e depressione sul decorso di emicrania e TTH. Il primo Autore non ha riscontrato associazione tra depressione alla baseline e maggior frequenza degli attacchi cefalgici al *follow-up*, mentre il secondo ha concluso esserci associazione statisticamente significativa tra depressione e disabilità a 5 anni. È necessario precisare che l'*outcome* finale di riferimento non è esattamente lo stesso nei due studi, in quanto **Blaauw et al.** ha considerato la frequenza degli attacchi cefalgici e **Amouroux et al.** la disabilità. La differenza di risultato nei due studi potrebbe, allora, essere dovuta al fatto che la frequenza degli attacchi di cefalea è solo uno degli elementi che concorrono nel definire la disabilità. Inoltre, importante segnalare che lo studio di **Amouroux et al.** ha un risk of *bias* maggiore rispetto a quello di **Blaauw et al.** e che la numerosità campionaria dello studio di quest'ultimo autore è 10 volte maggiore. Quanto detto attribuisce maggiore importanza alle conclusioni di **Blaauw et al.**

Alcuni Autori avevano ipotizzato che la presenza di cefalea negli studenti potesse compromettere la performance scolastica. (26,27) Considerando questa possibile relazione all'inverso, quindi analizzando il ruolo dei fattori inerenti all'ambito scolastico sulla cefalea, come difficoltà di condotta e di attenzione (20) e assenteismo da scuola, (17) **Blaauw et al.** e

**Amouroux et al.** non hanno, però, riscontrato influenza significativa sul decorso della cefalea a lungo termine.

*Ertem et al.* hanno cercato se ci fosse relazione tra i comportamenti genitoriali e le caratteristiche della cefalea primaria dei figli. Lo studio, non incluso per il suo disegno *cross-sectional*, ha evidenziato che comportamenti oppressivi, autoritari e protettivi, soprattutto delle figure genitoriali femminili, potrebbero influenzare la percezione del dolore cefalalgico dei figli ed essere un fattore di rischio per la cronicizzazione. Queste conclusioni, però, non sembrano essere confermate dallo studio di **Law et al.**, terzo articolo incluso che tratta di adolescenti. Quest'ultimo Autore ha posto enfasi sul ruolo di catastrofizzazione e comportamenti protettivi dei genitori sulla disabilità dei figli con cefalea primaria, concludendo che solo alti livelli di catastrofizzazione sembrano predire maggiore disabilità nei figli a 6 mesi.

## 4.2 Qualità del sonno e TTH

Altro tema emerso dagli articoli inclusi è il ruolo della qualità del sonno, molto analizzato dalla comunità scientifica. I disturbi del sonno, sia in privazione che in eccesso, sono il secondo fattore *trigger* più comune per la TTH. (7)

Dallo studio di **Ødegård et al.** si evince che la presenza di insonnia alla baseline sembra essere un fattore prognostico negativo per l'evoluzione della TTH a lungo termine (11 anni); infatti, dai risultati di questo articolo la privazione di sonno sarebbe in grado di determinare attacchi cefalalgici più frequenti nei pazienti con TTH. Questa conclusione è in linea con la letteratura che definisce l'insonnia come fattore capace di aumentare la frequenza degli attacchi di cefalea, soprattutto nella TTH. (28–30) Inoltre, **Ødegård et al.** ha notato che soggetti che soffrono di insonnia hanno maggior rischio di sviluppare CTTH nel tempo. A questo proposito, si sa che la frequenza degli episodi cefalalgici e la mancanza di sonno sembrano essere direttamente proporzionali; se ne deduce che soggetti con CTTH soffrano maggiormente di insonnia e viceversa. (12)

Ascoltando il parere dei pazienti, gli Studiosi riportano che la relazione tra disturbi del sonno e cefalea sia bidirezionale: alcuni soggetti pensano di dormire male a causa del mal di testa, altri imputano alla bassa qualità del sonno l'aumento di frequenza e severità della cefalea. (31)

Anche **Novo et al.** nel suo articolo del 2017 ha preso in analisi il ruolo della qualità del sonno sulla disabilità, questa volta ad un anno di *follow-up* e in pazienti con CTTH. Ciò che emerge

è che una peggior qualità del sonno sembri influire negativamente a lungo termine, aumentando sia la disabilità emotiva, sia quella fisica. Sempre **Novo et al.**, nel 2019, ha voluto approfondire il ruolo di alcuni fattori psicosociali nel sesso maschile e in quello femminile, risaltandone eventuali differenze. Considerando la qualità del sonno, parrebbe che essa sia prognosticamente negativa in misura maggiore negli uomini e che sia in grado di influenzare notevolmente disabilità emotiva e fisica, contribuendo per il 30-35% al loro peggioramento al *follow-up*.

### 4.3 Fattori psicologici

Tra i fattori psicologici importanti per il decorso della TTH ci sono sicuramente ansia e depressione. In particolare, il primo disturbo è stato analizzato in sei studi, (16–18,20–22) mentre il secondo in cinque. (16–18,20,21) In letteratura, ansia e depressione vengono affrontate con frequenza in ambito di cefalea; entrambe sembrano più rappresentate nella popolazione con TTH rispetto alla popolazione generale senza cefalea. (32)

Di seguito verranno discussi i risultati inerenti alla popolazione adulta.

Lo studio di **Novo et al.** del 2017 ha messo in luce il ruolo rilevante della depressione. Infatti, ha concluso che essa è in grado di definire un peggioramento di disabilità fisica ed emotiva ad un anno di *follow-up*. Considerando poi le differenze tra popolazione maschile e femminile, sempre **Novo et al.**, nel 2019, ha mostrato come questo disturbo dell'umore abbia un ruolo prognostico negativo soprattutto nelle donne, arrivando a contribuire per un 10% sulla disabilità fisica e per un 22% sulla disabilità emotiva al *follow-up*. Il ruolo preponderante della depressione nel sesso femminile potrebbe essere dovuto al fatto che i disturbi di umore, come ansia e depressione, sono maggiormente rappresentati nelle donne. (33)

**Houle et al.** ha studiato con più attenzione il ruolo dell'ansia, delineando una correlazione positiva tra questa e la disabilità a 3 mesi; la correlazione segnalata è risultata, però, statisticamente significativa solo quando analizzato il rapporto esclusivo tra ansia e disabilità e non quando effettuata l'analisi multipla.

Nel complesso, quello che si evince dai risultati ottenuti è che la sfera psicologica sia in grado di condizionare quella fisica sul lungo termine. Non si tratta solo di ansia e depressione, ma si parla anche di altri fattori emotivi: percezione della patologia e di come essa



venga vissuta dal paziente; sensazione di disperazione, frustrazione, irritabilità e preoccupazione legate alla patologia. Queste voci, riassunte nell'analisi di disabilità emotiva del *Headache Disability Inventory*, forniscono un quadro riassuntivo della sfera psicologica-emotiva legata alla cefalea, in questo caso alla TTH. **Novo et al.** ha sottolineato come la disabilità emotiva sia in gran parte responsabile del peggioramento della disabilità fisica, arrivando a contribuire fino al 46% sulla misurazione al *follow-up*.

Sembrerebbe, invece, che *self-efficacy*, kinesiophobia (22) e nevrosi (21) non siano in grado di influire sulla disabilità al *follow-up*. Non si tratta, comunque, di conclusioni scientificamente rilevanti, in quanto questi fattori sono stati studiati solo da un articolo. L'unica deduzione che si può fare è legata allo studio di **Cassidy et al.**: emerge che la presenza di nevrosi parrebbe predittiva per lo sviluppo di depressione al *follow-up*. Collegandosi a quanto scritto sopra, la nevrosi potrebbe indirettamente condizionare un peggior *outcome* in termini di disabilità al *follow-up* per la sua relazione con il disturbo depressivo.

#### 4.4 Limiti

Quanto emerso dalla revisione sistematica deve essere considerato con spirito critico. Infatti, il numero di studi inclusi è esiguo e alcuni di essi hanno mostrato lacune soprattutto in termini di descrizione dei partecipanti al *follow-up* e di analisi statistiche che considerino i fattori confondenti. Il ridotto numero di articoli intercettati è da ricercarsi nei criteri di inclusione ed esclusione stilati nel protocollo della revisione sistematica, i quali hanno condotto criticamente alla scelta degli studi. La letteratura propone principalmente disegni di studio *cross-sectional*, mentre risulta povera per quanto riguarda gli studi longitudinali prospettici. In particolare, la scrematura maggiore è stata effettuata dalla ricerca di studi longitudinali prospettici di coorte senza coorte parallela.

Inoltre, la maggior parte dei lavori individuati dalla stringa di ricerca avevano come popolazione di indagine i pazienti con emicrania e difficilmente i pazienti con TTH; come per qualche caso di articoli incluso, generalmente venivano affrontate le due popolazioni nello stesso studio.

Altro aspetto da considerare è la bassa numerosità campionaria, generalmente nell'ordine di centinaia di pazienti.

Seppur nella stringa di ricerca siano stati inseriti molti fattori psicosociali, quelli ottenuti sono risultati pochi e per lo più incentrati sull'ambito della qualità del sonno, della depressione e

dell'ansia. Questo aspetto non ha pienamente permesso di comparare in modo completo ed efficace il ruolo dei fattori psicosociali, in quanto alcuni di essi sono stati affrontati solo da uno studio.

Infine, i lavori analizzati hanno permesso di concentrarsi esclusivamente sull'*outcome* disabilità e non su quello dolore; quest'ultimo, infatti, non è stato considerato come variabile dipendente da alcuno studio.

## 5. CONCLUSIONI

I fattori psicosociali hanno un ruolo importante nel definire la prognosi dei pazienti con TTH a lungo termine. Dall'analisi condotta, sembrerebbe che si tratti principalmente di fattori legati a qualità del sonno, ansia e depressione. Questi ultimi giocano un compito cruciale nel mantenimento della disabilità al *follow-up*, contribuendo alla cronicizzazione della TTH. Infatti, come risaputo, nei disturbi cronici vi è maggior contributo della sfera psicosociale nella patogenesi del dolore e nel persistere delle disabilità.

La revisione sistematica effettuata permette di trarre conclusioni interessanti per la pratica clinica, benché sarebbe necessario confermarle e approfondirle con ulteriori studi. Appare di notevole importanza l'inquadramento corretto del paziente con TTH, al fine di cogliere tutte le sfaccettature essenziali per una gestione efficiente ed efficace del disturbo. Quanto risultato dall'analisi degli studi segnala anche come sia possibile identificare alcuni fattori psicosociali più rappresentati in base alla popolazione di indagine: adulta o adolescenziale, maschile o femminile. Ad esempio, emerge come i disturbi del sonno sembrino preponderanti negli uomini, mentre i disturbi dell'umore nelle donne. L'applicazione clinica di ciò si verifica nella conduzione dell'anamnesi, con possibilità di indirizzare domande più specifiche in base al singolo paziente. L'obiettivo finale consiste nell'individuare i fattori di prognosi negativi presenti ed, eventualmente, richiedere la collaborazione di altri professionisti sanitari per garantire una presa in carico globale della persona con TTH (i.e. psicologo).

Ad oggi, l'ambito di interesse di questa revisione sistematica è estremamente vasto, ma poco studiato in letteratura. Risulta, quindi, necessario condurre altri studi prospettici di coorte senza coorte parallela per approfondire l'argomento in termini sia di rilevanza clinica e statistica dei risultati, aumentando le coorti di pazienti arruolati, sia di studio di ulteriori fattori psicosociali.

## BIBLIOGRAFIA

1. Manzoni GC, Stovner LJ. Epidemiology of headache. 1st ed. Vol. 97, Handbook of Clinical Neurology. Elsevier B.V.; 2010. 3–22 p.
2. Mathew NT. Tension-type Headache. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2006;(6):100–5.
3. Vos T, Allen C, Arora M, Barber RM, Brown A, Carter A, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388(10053):1545–602.
4. Dodick DW, Ashina M, Sakai F, Grisold W, Miyake H, Henscheid-Lorenz D, et al. Vancouver Declaration II on Global Headache Patient Advocacy 2019. *Cephalalgia*. 2020;40(10):1017–25.
5. Olesen J. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018;38(1):1–211.
6. Jensen RH. Tension-Type Headache – The Normal and Most Prevalent Headache. *Headache*. 2018;58(2):339–45.
7. Cho SJ, Song TJ, Chu MK. Sleep and Tension-Type Headache. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2019;19(7).
8. IHS. Classificazione Internazionale delle Cefalee\_versione-italiana-ichd-3-beta. 2014;160.
9. Loder E, Rizzoli P. Tension-type headache. *Bmj*. 2008;336(7635):88–92.
10. Kahriman A, Zhu S. Migraine and Tension-Type Headache. *Semin Neurol*. 2018;38(6):608–18.
11. Nicholson RA, Houle TT, Rhudy JL, Norton PJ. Psychological risk factors in headache. *Headache*. 2007;47(3):413–26.
12. Fernández-De-Las-Peñas C, Fernández-Muñoz JJ, Palacios-Ceña M, Parás-Bravo P, Cigarán-Méndez M, Navarro-Pardo E. Sleep disturbances in tension-type headache and migraine. *Ther Adv Neurol Disord*. 2018;11:1–6.
13. Karwautz A, Wöber C, Lang T, Böck A, Wagner-Ennsgraber C, Vesely C, et al. Psychosocial factors in children and adolescents with migraine and tension-type headache: A controlled study and review of the literature. *Cephalalgia*. 1999;19(1):32–43.
14. Hayden JA, van der Windt DA, Cartwright JL, Côté P, Bombardier C. Assessing bias in studies of prognostic factors. *Ann Intern Med*. 2013;158(4):280–6.
15. Study APPC. Research Submission The Long-Term Effect of Insomnia on Primary Headaches : A Prospective Population-Based Cohort Study. 2011;570–80.
16. Fuensalida-novo S, Parás-bravo P, Jiménez-antona C, Wang K, Benito-gonzález E, Arendt-nielsen L, et al. Gender differences in clinical and psychological variables associated with the burden of headache in tension-type headache. 2019;0242.
17. Amouroux R, Céline R-S, Pillant M, Antonietti J-P, Tourniaire B, Annequin D.

Longitudinal study shows that depression in childhood is associated with a worse evolution of headaches in adolescence.

18. Fuensalida-novo S, Palacios-ceña M, Fernández-muñoz JJ, Castaldo M, Wang K, Catena A, et al. The burden of headache is associated to pain interference , depression and headache duration in chronic tension type headache: a 1-year longitudinal study. 2017;
19. Law EF, Blume H, Palermo TM. Research Submission Longitudinal Impact of Parent Factors in Adolescents With Migraine and Tension-Type Headache. 2020;1722–33.
20. Blaauw BA, Dyb G, Hagen K, Holmen TL, Linde M, Wentzel-larsen T, et al. The relationship of anxiety , depression and behavioral problems with recurrent headache in late adolescence – a Young-HUNT follow-up study. 2015;1–7.
21. Cassidy EM, Tomkins E, Hardiman O, Keane VO. Factors Associated With Burden of Primary Headache in a Specialty Clinic. 2003;638–44.
22. Houle M, Marchand A. Can Headache Profile Predict Future Disability. 2020;36(8):594–600.
23. Goodman JE, McGrath PJ. The epidemiology of pain in children and adolescents: a review. J R Soc Med. 1991;46(9):247–64.
24. Ertem DH, Bingol A, Ugurcan B, Mercan Ö, Simsek I, Sağlam H, et al. The impact of parental attitudes toward children with primary headaches. Clin Child Psychol Psychiatry. 2019;24(4):767–75.
25. Rocha-Filho PAS, Santos P V. Headaches, quality of life, and academic performance in schoolchildren and adolescents. Headache. 2014;54(7):1194–202.
26. Souza-E-Silva HR, Rocha-Filho PAS. Headaches and academic performance in University students: A cross-sectional study. Headache. 2011;51(10):1493–502.
27. Passchier J, Orlebeke J. Headaches and stress in schoolchildren: An epidemiological study. Cephalalgia. 1985;5(3):167–76.
28. Uhlig BL, Engstrøm M, Ødegård SS, Hagen KK, Sand T. Headache and insomnia in population-based epidemiological studies. Cephalalgia. 2014;34(10):745–51.
29. Tran DP, Spierings ELH. Headache and insomnia: Their relation reviewed. Cranio - J Craniomandib Pract. 2013;31(3):165–70.
30. Pellegrino ABW, Davis-Martin RE, Houle TT, Turner DP, Smitherman TA. Perceived triggers of primary headache disorders: A meta-analysis. Cephalalgia. 2018;38(6):1188–98.
31. Andrijauskis D, Ciauskaite J, Vaitkus A, Pajediene E. Primary Headaches and Sleep Disturbances: A Cause or a Consequence? J Oral Facial Pain Headache. 2020;34(1):61–6.
32. Perozzo P, Savi L, Castelli L, Valfrè W, Giudice R Lo, Gentile S, et al. Anger and emotional distress in patients with migraine and tension-type headache. J Headache Pain. 2005;6(5):392–9.
33. Lampl C, Thomas H, Tassorelli C, Katsarava Z, Laínez JM, Lantéri-Minet M, et al. Headache, depression and anxiety: associations in the Eurolight project. J Headache Pain. 2016;17(1).

## APPENDICE

Autore e anno di pubblicazione	Follow-up	Caratteristiche e dimensioni del campione	Fattori prognostici psicosociali e scale di valutazione	Misure di Outcome e scale di valutazione	Risultati per l'outcome di interesse
Cassidy <i>et al.</i> , 2003 (21)	9 mesi	180 pazienti con cefalea primaria. Emicrania:TTH=3,5:1. Età media dei pazienti con ETTH: 27,2 anni. Età media dei pazienti con CTTH: 39,1. F:M=4,3:1 (rapporto calcolato sul campione totale di 180 pazienti).  <u>Criteri di inclusione:</u> cefalea primaria.  <u>Criteri di esclusione:</u> cefalea secondaria.	<u>Ansia</u> (GHQ-28 e STAI-S);  <u>Depressione</u> (GHQ-28 e BDI);  <u>Nevrosi</u> (EPI-N)	<u>Disabilità sociale ed occupazionale</u> (MIDAS);	La presenza di nevrosi non è risultata predittiva di un aumento di disabilità al <i>follow-up</i> .
Ødegård <i>et al.</i> , 2011 (15)	11 anni	Pazienti con cefalea primaria. 51383 pazienti con età ≥ 20 anni alla baseline. 26197 pazienti al <i>follow-up</i> .	<u>Insonnia</u> (questionario)	<u>Frequenza degli attacchi di cefalea</u>	Associazione significativa ( $p < 0,001$ ) tra la presenza di insonnia alla baseline e l'aumento della frequenza degli attacchi cefalalgici al <i>follow-up</i> . Inoltre, la presenza di insonnia è un fattore prognostico negativo per lo sviluppo di CTTH al <i>follow-up</i> .
Blaauw <i>et al.</i> , 2015 (20)	4 anni	2399 studenti con cefalea primaria e età compresa tra 16 e 20 anni.	<u>Ansia e depressione</u> (SCL-5);	<u>Frequenza degli attacchi di cefalea</u>	Nei pazienti con TTH, alti livelli di ansia, sintomi depressivi e problemi comportamentali di condotta o attenzione alla baseline non sembrano associati in modo significativo con lo sviluppo di cefalea ricorrente al <i>follow-up</i> .

			<u>Problemi comportamentali di condotta e attenzione</u> (questionario creato)		
Amouroux, <i>et al.</i> , 2017 (17)	5 anni	<p>Pazienti con cefalea primaria. 201 pazienti alla baseline; 122 al <i>follow-up</i>. Emicrania:TTH=5,25:1 (rapporto sul totale dei pazienti al <i>follow-up</i>). Età media del campione alla baseline: 10,1 ± 1.3 anni. Età media del campione al <i>follow-up</i>: 15,2 ± 1.2 anni. F:M=1,1:1 (rapporto sul totale dei pazienti al <i>follow-up</i>).</p> <p><u>Criteri di inclusione:</u> età tra gli 8 e i 17 anni; cefalea primaria.</p>	<p><u>Ansia</u> (RCMAS);</p> <p><u>Depressione</u> (MDIC)</p>	<u>Disabilità</u> (PedMI-DAS)	<p>Non essendoci differenze nelle comorbidità psichiatriche per quanto concerne la diagnosi di cefalea, non è stata fatta distinzione tra TTH ed emicrania nell'analisi di come ansia e depressione influiscano sulla prognosi a 5 anni.</p> <p>Associazione significativa tra alti punteggi MDIC alla baseline (p = 0,032) e peggioramento nell'evoluzione dei sintomi depressivi (p = 0,002) e maggior disabilità al <i>follow-up</i>. Alti punteggi di RCMAS alla baseline (p = 0,839) non correlano a maggior disabilità al <i>follow-up</i>.</p>
Novo SF <i>et al.</i> , 2017 (18)	1 anno	<p>130 pazienti con CTTH alla baseline e al <i>follow-up</i>. Età media: 47 ± 20 anni. F:M=2,7:1.</p>	<p><u>Qualità del sonno</u> (PSQI);</p> <p><u>Ansia</u> (HADS-A) e <u>depressione</u> (HADS-D);</p>	<u>Disabilità</u> (HDI-E per disabilità in ambito emotivo, HDI-P per disabilità in ambito fisico).	<p><u>Disabilità emotiva</u> Correlazione positiva significativa tra qualità del sonno (r = 0,326; p = 0,004) e depressione (r = 0,408; p &lt; 0,001) alla baseline e disabilità emotiva al <i>follow-up</i>. Correlazione negativa significativa tra vitalità (r = -0,374; p = 0,001) e stima della salute mentale generale (r = -0,343-, p = 0,002) alla baseline e disabilità emotiva al <i>follow-up</i>.</p>

			<u>Qualità della vita</u> (SF-36).		<p>La presenza di depressione alla baseline ha un effetto diretto significativo (<math>p &lt; 0,001</math>) sulla variazione del punteggio HDI-E al <i>follow-up</i>. In particolare, il punteggio HADS-D alla baseline contribuisce al 5% (<math>p &gt; 0,001</math>) nella variazione del punteggio HDI-E al <i>follow-up</i>.</p> <p>L'impatto diretto della depressione alla baseline sulla disabilità emotiva al <i>follow-up</i> è significativo (<math>p &lt; 0,001</math>).</p> <p><u>Disabilità fisica</u>  Correlazione positiva significativa tra qualità del sonno (<math>r = 0,291</math>; <math>p = 0,01</math>) e depressione (<math>r = 0,330</math>; <math>P = 0,004</math>) alla baseline e disabilità fisica al <i>follow-up</i>.  Correlazione negativa significativa tra vitalità (<math>r = -0,453</math>; <math>p &lt; 0,001</math>) e stima della salute mentale generale (<math>r = 0,254</math>; <math>p = 0,03</math>) alla baseline e disabilità fisica al <i>follow-up</i>.  Il punteggio HDI-E alla baseline ha un effetto diretto significativo (<math>p &lt; 0,001</math>) sulla variazione del punteggio HDI-P al <i>follow-up</i>. In particolare, il punteggio HDI-E alla baseline contribuisce al 46% (<math>p &gt; 0,001</math>) nella variazione del punteggio HDI-P al <i>follow-up</i>.  L'impatto diretto della disabilità emotiva alla baseline sulla disabilità fisica al <i>follow-up</i> è significativo (<math>p &lt; 0,001</math>).</p>
Novo SF <i>et al.</i> , 2019 (16)	1 anno	212 pazienti con TTH. Età media degli uomini: 44 anni. Età media delle donne: 45 anni. F:M=2,6:1	<u>Qualità del sonno</u> (PSQI);	<u>Disabilità</u> (HDI-E per disabilità in ambito	<p><u>Uomini:</u>  Correlazione positiva e significativa tra disabilità emotiva e qualità del sonno (<math>r = 0,541</math>; <math>p &lt; 0,001</math>) e depressione (<math>r = 0,565</math>; <math>p &lt; 0,001</math>).</p>



		<p><u>Criteri di inclusione:</u> TTH.</p> <p><u>Criteri di esclusione:</u> presenza di altre forme di cefalea primaria o secondaria in concomitanza; storia di traumi al rachide cervicale o alla testa; malattie sistemiche degenerative; fibromialgia; somministrazione di blocco anestetico o aver effettuato fisioterapia nei 6 mesi precedenti; gravidanza.</p> <p>Non specificato il numero di pazienti al <i>follow-up</i>.</p>	<p><u>Ansia</u> (HADS-A e STAI) e <u>depressione</u> (HADS-D)</p>	<p>emotivo, HDI-P per disabilità in ambito fisico)</p>	<p>Correlazione positiva e significativa tra disabilità fisica e qualità del sonno (<math>r = 0,487</math>; <math>p &lt; 0,001</math>) e depressione (<math>r = 0,488</math>; <math>p &lt; 0,001</math>). La qualità del sonno alla baseline contribuisce al 34,2% (<math>p &lt; 0,001</math>) nella variazione del punteggio HDI-E al <i>follow-up</i> e nel 31,1% (<math>p &lt; 0,001</math>) nella variazione del punteggio HDI-P al <i>follow-up</i>. Disabilità e qualità del sonno sono inversamente proporzionali.</p> <p><u>Donne:</u> Correlazione positiva e significativa tra disabilità emotiva e qualità del sonno (<math>r = 0,264</math>; <math>p = 0,005</math>) e depressione (<math>r = 0,515</math>; <math>p &lt; 0,001</math>). Correlazione positiva e significativa tra disabilità fisica e depressione (<math>r = 0,366</math>; <math>p &lt; 0,001</math>). La presenza di sintomi depressivi alla baseline contribuisce al 22,1% (<math>p &lt; 0,001</math>) nella variazione del punteggio HDI-E al <i>follow-up</i> e nel 10% (<math>p &lt; 0,001</math>) nella variazione del punteggio HDI-P al <i>follow-up</i>. Disabilità e importanza dei sintomi depressivi sono direttamente proporzionali.</p>
Law <i>et al.</i> , 2020 (19)	6 mesi	<p>Adolescenti con cefalea primaria e relativi genitori. 239 famiglie alla baseline e 221 famiglie al <i>follow-up</i>. 239 adolescenti (13,5% emicrania; 58% emicrania cronica; 1,7% FTTH; 27% CTTH). Età media del campione 14 anni. F:M=2:1</p>	<p><u>Comportamenti protettivi dei genitori</u> (13-item della Protect Subscale);</p> <p><u>Catastrofizzazione dei genitori</u> (PCS-P)</p>	<p><u>Disabilità</u> (PedMIDAS per adolescenti);</p> <p><u>Diario della cefalea</u> (4 settimane)</p>	<p>Non è stata condotta un'analisi distinta per i pazienti con TTH e quelli con emicrania. Alti livelli di catastrofizzazione nei genitori alla baseline predicono maggior disabilità negli adolescenti al <i>follow-up</i>. Comportamenti protettivi dei genitori nei confronti dei figli alla baseline non predicono, invece, maggior disabilità nei soggetti adolescenti al <i>follow-up</i>.</p>

		<p><u>Criteri di inclusione:</u>  età compresa tra 11 e 17 anni;  almeno 10 episodi di cefalea al mese per più di 3 mesi;  no comorbidità importanti (i.e. diabete o cancro);  i genitori devono essere i responsabili legali del figlio e vivere con lui;  genitori e figli devono padroneggiare l'inglese;  aver effettuato una valutazione neurologica per la cefalea negli scorsi mesi;  diagnosi di cefalea primaria.</p>			<p>Alla baseline, alti livelli di catastrofizzazione nei genitori e comportamenti protettivi verso i figli comportano entrambi aumento della frequenza di attacchi cefalalgici negli adolescenti.</p>
Houle <i>et al.</i> , 2020 (22)	Due <i>follow-up</i> : 1 mese; 3 mesi	<p>Pazienti con TTH  83 pazienti alla baseline;  67 pazienti ad 1 mese;  59 pazienti a 3 mesi.</p> <p>Età media del campione: 27,88 anni.  F:M=2,1:1</p> <p><u>Criteri di inclusione:</u>  IETTH, IFTHH e CTHH;  ammessa la presenza di neck pain solo se la cefalea è riportata come impairment primario;  ammesse altre tipologie di cefalea solo se la TTH è quella prevalente.</p>	<p><u>Kinesiofobia</u>  (TSK);</p> <p><u>Ansia</u>  (STAI-Y);</p> <p><u>Self-efficacy</u>  (GSE);</p>	<p><u>Disabilità legata alla TTH</u>  (HIT-6).</p>	<p>Benché singolarmente ci sia correlazione positiva significativa tra presenza di ansia alla baseline e disabilità a 3 mesi (<math>r = 0.28</math>, <math>p = 0,031</math>), una volta effettuata l'analisi di regressione multipla (insieme a quantità di anni con TTH, intensità e disabilità legate al neck pain, frequenza e intensità della TTH), rimane la correlazione, ma risulta non statisticamente significativa (<math>p = 0,304</math>).  Assenza di correlazione tra kinesiofobia e self-efficacy e disabilità a 3 mesi.</p>

		<u>Criteri di esclusione:</u> storia recente di trauma cervicale; whiplash; fratture vertebrali cervicali; chirurgia o presenza di lesioni da patologie maligne, infezioni; abuso di farmaci; fibromialgia; presenza di deficit neurologici; torcicollo spasmodico; dolore all'arto superiore; assenza di TTH; trattamenti in corso per TTH o neck pain; donne incinta.			
--	--	---	--	--	--

*Tabella 3. Riassunto dei risultati*

**Legenda:**

GHQ-28: General Health Questionnaire;

STAI-S: State-Trait Anxiety Inventory;

BDI: Beck Depression Inventory;

EPI-N: Eysenck Personality Inventory;

MIDAS: Migraine Disability Assessment;

SCL-5: Symptom Check List;

RCMAS: Revised Children's Manifest Anxiety Scale;

MDI: Multiscore Depression Inventory;

PedMIDAS: Paediatric Migraine Disability Assessment;

PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index;

HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale;

SF-36: Short Form-36;

HDI: Headache Disability Inventory;

PCS-P: Pain Catastrophizing Scale-Parent

TSK: Tampa Scale for Kinesiophobia;

HIT-6: Headache Impact Test-6;

GSE: General Self Efficacy Scale.