



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

Eventi avversi nel trattamento fisioterapico delle cefalee

Candidato:

Marta Pissinis

Relatore:

Antonello Viceconti

SOMMARIO

1. ABSTRACT	3
2. INTRODUZIONE	5
2.1. LE CEFALÉE.....	5
2.1.1. L'EMICRANIA	6
2.1.2. LA CEFALÉA MIOTENSIVA (TTH)	6
2.1.3. CEFALÉA CERVICOGERNICA (CGH)	7
2.1.4. CONSIDERAZIONI SULLE TIPOLOGIE DI CEFALÉE.....	9
2.2. IL TRATTAMENTO DELLE CEFALÉE	9
2.3. EVENTI AVVERSI NEI TRATTAMENTI FISIOTERAPICI	10
2.4. OBIETTIVO.....	11
3. MATERIALI E METODI	11
3.1. TIPO DI STUDI	11
3.2. CRITERI.....	11
3.3. ESPOSIZIONE	12
3.4. LIMITI.....	12
3.5. LINGUA.....	12
3.6. FONTI D'INFORMAZIONE.....	12
4. RISULTATI.....	14
4.1. SELEZIONE DEGLI STUDI	14
4.2. DISEGNO DI STUDIO.....	15
4.3. POPOLAZIONI INDAGATE	21
4.4. GRUPPI DI CONFRONTO	21
4.5. REPORTING DEGLI EVENTI AVVERSI	22
4.5.1. ASSENZA DI EVENTI AVVERSI	22
4.5.2. DOLORE AL COLLO.....	22
4.5.2.1. PAZIENTI CON EMICRANIA (MH)	22
4.5.2.2. PAZIENTI CON EMICRANIA (MH), CEFALÉA MIOTENSIVA (TTH) CRONICA E CEFALÉA MISTA (MH+TTH) ...	23
4.5.3. DOLENZIA LOCALE.....	23
4.5.3.1. PAZIENTI CON EMICRANIA (MH)	23
4.5.4. STANCHEZZA.....	23
4.5.5.2. PAZIENTI CON CEFALÉA MIOTENSIVA (TTH)	23
4.5.7. NAUSEA	24
5. DISCUSSIONE	25
6. CONCLUSIONI	27
7. BIBLIOGRAFIA.....	28
8. APPENDICE.....	33
8.1. TABELLA PAROLE CHIAVE	33
8.2. STRINGHE DI RICERCA	35

1. ABSTRACT

Background:

L'emicrania senz'aura (migraine without aura, MHA), la cefalea miotensiva (Tension-Type Headache, TTH), la cefalea cervicogenica (Cervicogenic Headache, CGH) e le forme di cefalea di tipo misto rappresentano le tipologie di cefalea di maggior interesse nella pratica clinica del fisioterapista. Il trattamento fisioterapico è indicato quando è plausibile pensare che gli impairment muscoloscheletrici giochino un ruolo importante nel determinare la sintomatologia del paziente o quando contribuiscono all'instaurarsi della cronicità del dolore. Molti studi suggeriscono come il trattamento fisioterapico sia efficace nel ridurre l'intensità, la frequenza e la durata degli episodi di cefalea. Pertanto, l'erogazione della fisioterapia ai pazienti con cefalea rappresenta una pratica diffusa, ma per la quale sono ancora scarse le conoscenze circa gli eventi avversi che possono derivarne. Partendo da questi presupposti è stata quindi condotta una revisione della letteratura per indagare la natura e l'epidemiologia degli eventi avversi che si possono manifestare nei pazienti con cefalea dopo essere stati sottoposti al trattamento fisioterapico.

Obiettivi: Lo scopo della tesi è quello di revisionare la letteratura scientifica esistente al fine di indagare la natura degli eventi avversi e ottenere le stime di prevalenza e incidenza a seguito dell'erogazione di trattamenti fisioterapici in pazienti con cefalea.

Metodi: È stata condotta una revisione narrativa sulle banche dati MEDLINE (PubMed) e Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). Sono stati inclusi studi osservazionali ed RCT pubblicati fino a marzo 2021 riguardanti le principali cefalee d'interesse fisioterapico, quindi l'emicrania senz'aura, la cefalea miotensiva, la cefalea cervicogenica e le forme miste.

Risultati: Sono stati inclusi 19 studi primari di cui 18 RCT sull'efficacia del trattamento che includevano il reporting degli eventi avversi e 1 studio osservazionale prospettico.

Sono 12 gli studi che riportano l'assenza di eventi avversi (EAs), mentre 7 studi riportano EAs quali il dolore al collo (con una stima di prevalenza del 6,5%), la dolenzia locale (3,2 %), la stanchezza generalizzata (3,8%), la rigidità cervicale (5%), il mal di testa (5,4%) e la nausea (1,4%). L'unico studio prospettico reperito che aveva la finalità specifica di studiare gli EAs in seguito a manipolazioni spinali, riporta come effetti collaterali il dolore al collo (con una prevalenza del 7%), la dolenzia locale (11%) e la stanchezza il giorno del trattamento (11%).

Dei 7 studi che hanno riportato la presenza di effetti collaterali, 5 sono trials in cui i pazienti vengono trattati con manipolazioni, 1 con facilitazione neuromuscolare propriocettiva (PNF) e 1 con massaggio e stretching.

Conclusioni: Ad oggi, gli studi presenti in letteratura non permettono di stabilire con precisione la qualità, la prevalenza e l'incidenza degli EAs in seguito al trattamento fisioterapico delle cefalee.

Tuttavia, i risultati degli studi analizzati suggeriscono l'assenza di EAs gravi e individuano il dolore al collo, l'indolenzimento localizzato, la stanchezza generalizzata, la rigidità cervicale, il mal di testa e la nausea come gli eventi avversi più frequenti. Dagli studi esaminati, sembrerebbe che il trattamento fisioterapico rappresenti una procedura sicura nel trattamento dei pazienti con cefalea, sebbene le evidenze siano scarse e di bassa qualità metodologica.

E' quindi necessario eseguire ulteriori studi, soprattutto di tipo prospettico per indagare la qualità e l'epidemiologia degli EAs al fine di ottenere informazioni cliniche rilevanti riguardo la sicurezza delle procedure terapeutiche nell'ambito della gestione fisioterapica delle cefalee.

2. INTRODUZIONE

2.1. LE CEFALEE

La cefalea, definita come un dolore localizzato all'interno del capo o alla parte superiore del collo, è un disturbo molto comune che colpisce fino al 66% della popolazione generale (1). Con una prevalenza stimata nel corso della vita del 96% (2), questa condizione clinica influenza negativamente sia la qualità della vita che la produttività sul lavoro (3)(4)(5).

Esistono diversi sistemi classificativi che permettono di diagnosticare le varie tipologie di mal di testa. Il più conosciuto è la "Classificazione Internazionale delle Cefalee" (ICHD), redatto dall'International Headache Society (IHS) e approvato dall'OMS (Organizzazione Mondiale della Sanità, WHO), che distingue le cefalee primarie in base ai sintomi e le forme secondarie in base alla loro eziologia (6). Le cefalee primarie (es. emicrania, cefalea a grappolo e cefalea muscolo tensiva) rappresentano il 90% di tutte le cefalee nella popolazione generale e vengono spesso definite come idiopatiche, il che suggerisce che queste si verifichino senza la presenza di una malattia o un disturbo sottostante. Per le cefalee di tipo secondario (es. cefalea cervicogenica e altre tipologie di cefalea come quella associata ai disturbi dell'ATM o post-whiplash) è descritta in letteratura una causa patologica legata a un'alterazione strutturale o funzionale che può essere sia cefalica che extra-cefalica (per esempio una disfunzione del rachide cervicale rappresenta una causa extra-cefalica nella cefalea cervicogenica).

La convergenza tra le afferenze trigeminali nocicettive, viscerali (intracraniche) e somatiche (extracraniche) sul complesso trigemino cervicale con le afferenze nocicettive delle radici spinali dei livelli C1-C3 sembra essere uno dei meccanismi neurofisiologici che giustifica il pattern di dolore riferito tipico di alcuni tipi di cefalea (MH, TTH, CeH)(7)(8)(9). L'emicrania senz'aura (migraine without aura, MHwA), la cefalea miotensiva (Tension-Type Headache, TTH), la cefalea cervicogenica (Cervicogenic Headache, CgH) e le forme di cefalea di tipo misto rappresentano le tipologie di cefalea di maggior interesse per il fisioterapista per la presenza di impairments cervicali, di effetti collaterali per limitare gli effetti collaterali dei farmaci usati e per le aspettative del paziente.

Nella *Tabella 1* è riportata una panoramica delle caratteristiche cliniche per evidenziare le differenze salienti tra le varie forme di cefalee.

In letteratura esistono evidenze a sostegno dell'efficacia della fisioterapia nel miglioramento degli outcome clinici in pazienti con alcuni tipi di cefalea, per esempio:

- nella revisione di Maistrello et al. risulta come la terapia manuale migliori la qualità della vita in pazienti con MH e TTH;(10)
- in un'altra revisione di Maistrello et al, si osserva come il trattamento dei trigger points in pazienti con MH e con TTH abbia un effetto statisticamente significativo nella riduzione della frequenza, dell'intensità, del dolore e della durata degli attacchi;(11)
- Rist et al. osservano che le manipolazioni spinali in pazienti con MH riducono la frequenza, il dolore e l'intensità dell'MH;(12)

- Garcia et al. e Mesa-Jiménez et al. evidenziano come i pazienti con TTH trattati rispettivamente con mobilizzazioni e manipolazioni del rachide cervicale e terapia manuale multimodale abbiano dei miglioramenti clinici significativi (13)(14).

2.1.1. L'EMICRANIA

L'emicrania (MH) viene classificata come cefalea primaria (6) e definita come un disordine neuro-vascolare. È stato osservato che la maggior parte degli emicranici ha una storia familiare di emicrania, suggerendo che anche la predisposizione genetica giochi un ruolo importante(15). Si tratta di una condizione clinica disabilitante; è considerata infatti la terza condizione medica più comune al mondo (16), con una prevalenza del 15% in Europa, del 12% negli Stati Uniti e del 5% in Africa.(17). L'emicrania colpisce 3 volte di più le donne rispetto agli uomini e nel sesso femminile si presenta anche con un' intensità maggiore (18). L'emicrania è la seconda condizione clinica più disabilitante dopo il low back pain e può influenzare le funzioni dell'individuo nei suoi vari ruoli e ambiti, incluso quello occupazionale, accademico, sociale, familiare e personale (18). La prevalenza è più alta tra i 30 ed i 39 anni e si abbassa superati i 60 anni. Un terzo degli emicranici non ricorre ai trattamenti medici, mentre circa il 40% di chi soffre di emicrania addirittura non viene diagnosticato come emicranico (19). L'emicrania determina un impatto sociale notevole in termini di costi finanziari a causa dell'assenteismo lavorativo o della ridotta produttività: ad esempio, 1 individuo su 4 perde almeno 1 giorno di lavoro/scuola ogni 3 mesi (17). Inoltre, il 50% degli emicranici riferisce che il mal di testa ha un impatto negativo sull' avanzamento della carriera professionale (20).

2.1.2 LA CEFALEA MIOTENSIVA (TTH)

La cefalea miotensiva (Tension Type Headache) è la forma più comune di cefalea (21). Secondo i criteri ICHD possono essere identificate 2 forme: episodica (ETTH) e cronica (CTTH). La TTH di tipo episodico può essere a sua volta suddivisa nelle forme "rara" e "frequente". (6). Sulla fisiopatologia della TTH un ruolo importante è ricoperto dalla muscolatura: i soggetti con TTH hanno tenderness (dolorabilità) e hardness (consistenza) aumentate(22) ed è documentata la presenza di TrPs attivi specie nelle forme "episodica frequente" e "cronica"(23). Allo stesso tempo nei soggetti con TTH cronica o episodica frequente la soglia per il dolore è ridotta per tutte le modalità di stimolo (elettrico, termico, presssio) in vari tessuti (muscolo, cute) sia in sede cranica, pericranica che extracranica, sia durante la cefalea che non.(24) Vi è quindi sia una componente periferica (attivazione dei nocicettori periferici che attiva una scarica afferente alle corna posteriori dei segmenti cervicali alti e al nucleo della radice discendente del trigemino) che di sensibilizzazione centrale (dei neuroni delle corna posteriori del midollo dei segmenti del rachide cervicale superiore, del nucleo discendente del trigemino e delle strutture sovra-segmentali).

Nonostante la TTH sia il tipo di cefalea più diffuso, vi è ancora una relativa mancanza di studi epidemiologici su questa condizione clinica rispetto a quelli pubblicati sull'emicrania. I dati epidemiologici sulla prevalenza del CTTH sono eterogenei e variano dallo 0,5% al 4,8% (21)(25)(26). Secondo Andlin-Sobocky, gli scarsi livelli di auto-valutazione, l'incapacità di rilassarsi dopo il lavoro, e dormire poche ore per notte possono rappresentare dei fattori di rischio per lo sviluppo della TTH (27). A differenza dell'emicrania, la TTH è comune sia negli uomini che nelle donne, con un rapporto di 4:5 tra maschi e femmine. Il TTH cronico invece sembra avere una prevalenza più elevata nelle femmine (21)(28). I costi indiretti del mal di testa di tipo non emicranico (i cui la TTH rappresenta la tipologia di cefalea più frequente) sono più elevati rispetto a quelli causati dall'emicrania (29).

2.1.3. CEFALEA CERVICOGERNICA (CGH)

La cefalea cervicogenica (CeH o CGH) fa riferimento ad un mal di testa derivante da una disfunzione muscoloscheletrica della colonna cervicale, in particolare del rachide cervicale superiore (30). La CGH costituisce il 15-20% di tutti i mal di testa cronici e ricorrenti e rappresenta dunque una forma di cefalea piuttosto comune: i dati di prevalenza variano dallo 0,4% al 2,5% nella popolazione generale. I pazienti di mezza età (media di 42,9 anni) hanno maggiori possibilità di soffrire di CGH ed è circa 4 volte più diffusa nelle donne rispetto agli uomini (32). I pazienti con CGH mostrano una diminuzione della qualità della vita simile ai pazienti con MH e TTH rispetto a soggetti sani, ma un punteggio peggiore nei domini di funzionamento fisico rispetto ai gruppi con altre cefalee (5). Le caratteristiche cliniche con cui si manifesta la CGH sono: il mal di testa unilaterale di tipo side locked (non cambia lato della testa durante gli attacchi o tra gli attacchi); il dolore esacerbato da movimenti del collo o posture; il dolore riprodotto da pressione nella parte superiore-posteriore del collo e ipsilaterale alla cefalea, il dolore al collo, alla spalla e al braccio ipsilaterali alla cefalea, e il limitato range di movimento della colonna cervicale (31)(vedi *Tabella 1*). Su questi criteri si basa la diagnolinica, mentre nell'ambito della ricerca si utilizza il blocco cervicale anestetico (32).

(MHwA)	TTH	CGH	CGH
Criteri ICHD-3	Criteri ICHD-3	Criteri ICHD-3	Criteri Sjastaad
A. Almeno 5 attacchi che soddisfino i criteri B-D	A. Almeno 10 attacchi con frequenza <ol style="list-style-type: none"> per quella non frequente: <1 giorno al mese e in media <12 giorni all'anno che soddisfano i criteri B-D per quella frequente in media 1-14 giorni al mese per > 3 mesi (>= 12 e <180 giorni all'anno) 	A. Tutte le cefalee che soddisfano il punto C	1. Numero di attacchi indefinito
B. Durata della cefalea (non trattata o trattata con insuccesso) di 4-72 ore	B. Durata della cefalea da 30 minuti a 7 giorni	B. Evidenza clinica, di laboratorio e/o per immagine di un disordine/lesione al rachide cervicale riconosciuto come possibile causa di cefalea	2. Durata fluttuante o continua
C. La cefalea presenta almeno due delle seguenti caratteristiche: <ol style="list-style-type: none"> localizzazione unilaterale dolore di tipo pulsante dolore con intensità media o forte aggravata da o che limiti le attività fisiche di routine (per es., camminare, salire le scale) 	C. Almeno 2 delle seguenti caratteristiche <ol style="list-style-type: none"> bilateralità dolore a morsa (non pulsante) (+) dolore lieve a moderato non aggravato con l'attività fisica di routine come camminare o salire le scale (+++) 	C. Almeno due delle seguenti: <ol style="list-style-type: none"> relazione temporale tra comparsa della cefalea e di un disordine cervicale la cefalea è significativamente migliorata o è scomparsa con il migliorare o con la risoluzione del disordine o la lesione cervicale Il ROM cervicale è ridotto e la cefalea peggiora significativamente con manovre provocative scompare mediante blocco anestetico di una struttura cervicale o del suo nervo 	3. Localizzazione side-locked ipsilaterale al lato del collo sintomatico <ol style="list-style-type: none"> dolore diffuso a spalla/braccio ipsilaterale dolore non pulsante solitamente intensità moderata o moderatamente severa, ma non lancinante fattori aggravanti: <ul style="list-style-type: none"> -movimenti e/o posture del collo non fisiologiche mantenute nel tempo -pressione esterna nella regione posteriore superiore del collo o nella regione occipitale
D. Alla cefalea si associa almeno una delle seguenti condizioni: <ol style="list-style-type: none"> presenza di nausea e/o vomito presenza di fotofobia e fonofobia 	D. Entrambe le seguenti: <ol style="list-style-type: none"> Assenza di nausea e vomito può essere presente fotofobia o fonofobia, ma non entrambe 	D. Almeno due delle seguenti: <ol style="list-style-type: none"> relazione temporale tra comparsa della cefalea e di un disordine cervicale 2. la cefalea è significativamente migliorata o è scomparsa con il migliorare o con la risoluzione del disordine o la lesione cervicale Il ROM cervicale è ridotto e la cefalea peggiora significativamente con manovre provocative 	8. Associato ridotto ROM cervicale

		3. scomparire mediante blocco anestetico di una struttura cervicale o del suo nervo	
E. Non meglio inquadrata da altra diagnosi ICHD-3.	E. Non meglio attribuita a una altra cefalea del ICHD-3	E. Non meglio attribuita a una altra cefalea del ICHD-3	9. Blocco anestetico diagnostico
			10. Non è infrequente dopo trauma indiretto a testa/collo di una certa entità.

Tabella 1: Criteri diagnostici delle cefalee d'interesse fisioterapico,

NOTE: *Migraine without Aura (MWA)*; *Tension Type Headache (TTH)*; *Cervicogenic Headache (CGH)*

2.1.4. CONSIDERAZIONI SULLE TIPOLOGIE DI CEFALIE

L'emicrania cronica e la cefalea persistente attribuita a colpo di frusta possono anche essere considerate cefalee da uso eccessivo di farmaci.

Nonostante le classificazioni descrivano essenzialmente le forme "pure", in clinica spesso ci troviamo di fronte a cefalee miste e a quadri clinici compositi. Circa il 50%-80% dei soggetti con cefalea infatti presenta una sovrapposizione tra sintomi caratteristici della MH e della CgH (33). Secondo la teoria della convergenza delle afferenze nocicettive intracraniche ed extra-craniche cervicale a livello del nucleo trigeminocervicale (9), la MH e la TTH potrebbero non essere due entità cliniche distinte ma espressioni cliniche di uno stesso processo neurofisiologico disfunzionale (34). Inoltre, le informazioni anamnestiche fornite dal paziente non sempre sono precise in quanto spesso il paziente non riesce a descrivere l'attacco di cefalea in modo dettagliato e pertanto può risultare difficile identificare con precisione la tipologia di cefalea.

Per esempio, la sensazione di tensione e rigidità al collo, che sono presenti nel 90% dei pazienti con CgH, sono riferite anche nel 62-90% di pazienti con TTH ed MH come sintomo prodromico o durante l'attacco(31).

Inoltre, la localizzazione a livello cervicale di una parte del dolore che riferiscono i pazienti emicranici favorisce sia nel clinico che nel paziente l'errata concezione che si tratti di Cervicalgia piuttosto che di emicrania, producendo un ritardo nella diagnosi e nel trattamento (35).

Infine, le espressioni cliniche della TTH e MH tendono a mescolarsi nei quadri cronici, probabilmente in relazione ad un aumento di fenomeni di sensibilizzazione centrale(36).

2.2. IL TRATTAMENTO DELLE CEFALIE

Le linee guida indicano il trattamento farmacologico come l'approccio di prima linea per le cefalee primarie (37)(38)(39)(40), ma allo stesso tempo suggeriscono che queste cure possono determinare il rischio di incorrere in fenomeni da abuso di farmaci (38), sino a sviluppare una specifica forma di cefalea da "overuse" farmacologico (41)(42). Inoltre, i farmaci possono essere controindicati in alcuni casi, come ad esempio in presenza di comorbidità e possono essere scarsamente tollerati dai pazienti per via degli effetti avversi che producono.

I dati della letteratura ci dicono tuttavia, che le terapie alternative ai farmaci e la fisioterapia sono ancora le strategie più richieste dai pazienti con TTH e da quelli che soffrono di cefalee croniche(43). Una spiegazione potrebbe essere data dal fatto che suggerimenti esterni, credenze interne, aspettative e contesti psico-patologici sono profondamente influenzati da qualsiasi proposta terapeutica, di conseguenza, quando un paziente ha fiducia in una procedura, bisogna accettare il fatto che quella procedura sia efficace per lui e produca conseguenze bio-psico-sociali corrispondenti alle sue credenze. Trattamenti specifici agiscono effettivamente sul meccanismo finale comune di MH e TTH in combinazione con gli altri fattori non specifici, (43)

Per i motivi fin qui esposti, l'erogazione della fisioterapia ai pazienti con cefalea rappresenta un approccio molto diffusa nella pratica clinica, per la quale abbiamo anche a disposizione evidenze circa i livelli di efficacia.

Nella MH, ad esempio, l'approccio multimodale con prevalenza di tecniche muscolari e di rilassamento potrebbe essere efficace sui parametri di frequenza, intensità e durata (44)(45), migliorando la soddisfazione e la qualità di vita dei pazienti(46). L'esercizio aerobico sembra avere effetti positivi sulla frequenza(47) e sulla durata degli attacchi (48).

Per la TTH l'approccio multimodale con prevalenza di tecniche muscolari sembrerebbe efficace sulla frequenza, l'intensità e la durata(49), mentre il potenziamento dei flessori profondi cervicali potenzia l'effetto della terapia manuale (mobilizzazione e manipolazione del rachide cervicale inferiore e superiore) nel ridurre la frequenza degli attacchi (50).

Per la CGH la terapia manuale sembra produrre degli effetti positivi per quanto riguarda l'intensità del mal di testa (48): le mobilizzazioni articolari sono più efficaci del massaggio nel ridurre la durata (48) su cui ha effetti addizionali anche l'aggiunta dell'esercizio terapeutico (51).

2.3. EVENTI AVVERSI NEI TRATTAMENTI FISIOTERAPICI

Un evento avverso è definito in letteratura come "qualsiasi evento clinico medico caratterizzato da una reazione avversa o da un effetto collaterale indesiderato che si può presentare durante e/o dopo il trattamento sanitario ma che non ha necessariamente una correlazione di causa-effetto con il trattamento"(52).

In terapia manuale gli eventi avversi sono classificabili in:

- “maggiori”: sono presenti a medio e lungo termine, la loro gravità va da moderata a severa e richiedono ulteriori trattamenti;
- “moderati”: sono presenti a medio e lungo termine, la loro gravità è moderata e solitamente richiedono ulteriori trattamenti;
- “lievi” ed eventi avversi “non avversi” sono a breve termine e di lieve entità, la funzionalità del paziente resta intatta, sono transitori e reversibili e non sono richieste alterazioni del trattamento perché le conseguenze sono a breve termine e contenute (53).

Molti trials e studi di coorte sulla terapia manuale riportano miglioramenti o peggioramenti del dolore, della funzionalità e della mobilità, tralasciando invece il reporting degli eventi avversi. Definire e registrare gli eventi avversi permetterebbe ai ricercatori di studiarne l'incidenza e la prevalenza e di fornire ai clinici utili informazioni per attuare opportune strategie di prevenzione primaria e secondaria (53).

Tra gli eventi avversi minori e moderati sono classificati, ad esempio, sintomi neurologici transitori, l'aumento di dolore o della rigidità cervicale, il peggioramento della cefalea, i dolori irradiati o l'affaticamento; tra quelli maggiori invece possiamo considerare eventi più seri, e anche potenzialmente letali, come la dissecazione dell'arteria cervicale, l'ictus e la morte stessa del paziente.

2.4.OBIETTIVO

L'obiettivo della revisione è di indagare la natura e l'epidemiologia (incidenza e prevalenza) degli eventi avversi che possono verificarsi in seguito al trattamento fisioterapico delle cefalee, attraverso l'analisi della letteratura ad oggi disponibile.

3. MATERIALI E METODI

E' stata analizzata la letteratura esistente mediante il seguente quesito di ricerca: "Qual è la responsabilità eziologica del trattamento fisioterapico nell'insorgenza di eventi avversi in pazienti con cefalea?".

3.1. TIPO DI STUDI

Il miglior disegno metodologico per valutare l'associazione tra eventi avversi rari e interventi è lo studio di tipo caso-controllo (54). Tuttavia, possono essere reperite informazioni anche nei trials clinici randomizzati e controllati (RCT) in cui è stato fatto il reporting degli EAs e negli studi osservazionali di tipo cross-sectional.

La ricerca degli studi si è quindi concentrata su studi effettuati con queste tre tipologie di disegno metodologico controllati (RCT) che prendessero in considerazione gli EAs tra gli outcomes.

3.2. CRITERI D'INCLUSIONE/ESCLUSIONE

Sono stati inclusi studi condotti su campioni di soggetti affetti da:

- Eemicrania senz'aura
- Cefalea miotensiva
- Cefalea cervicogenica

Sono stati invece esclusi gli studi condotti su soggetti con:

- Cefalee secondarie (ad eccezione della cefalea cervicogenica);
- Cefalee primarie diverse dall'emicrania senz'aura e dalla cefalea miotensiva;
- Studi che reclutavano soggetti di età inferiore ai 16 anni

3.3. ESPOSIZIONE

Sono stati selezionati studi in cui la popolazione è stata sottoposta a trattamento fisioterapico. Per trattamento fisioterapico si intendeva:

- terapia manuale multimodale;
- trattamento dei Trigger Point;
- tecniche sui tessuti molli (massaggio e stretching);
- tecniche articolari (mobilizzazioni e manipolazioni);
- training muscolare cervico-scapolare;
- training di forza;
- esercizio aerobico;
- educazione.

Non sono stati inclusi gli studi in cui:

- il o i trattamenti fisioterapici (anche combinati tra loro) erano stati erogati insieme ai trattamenti psicologici;
- i pazienti erano stati trattati con dry needling, agopuntura, elettroagopuntura;
- i pazienti erano stati trattati con stimolazione elettrica intracranica.

3.4. LIMITI

Non sono stati usati limiti relativi alla data di pubblicazione
La ricerca degli articoli è iniziata a novembre 2020 e si è conclusa a marzo 2021.

3.5. LINGUA

Sono stati selezionati soltanto gli studi redatti in lingua inglese o italiana.

3.6. FONTI D'INFORMAZIONE

La ricerca è stata condotta sulle banche dati elettroniche Medline (PubMed), il Database delle Revisioni Sistematiche Cochrane (CDSR) e il Registro Centrale Cochrane degli Studi Clinici (CENTRAL).

E' stata fatta una ricerca ulteriore della letteratura, andando a valutare gli RCT inclusi in revisioni sugli studi di efficacia che non avevano a loro volta limiti di tempo impostati nella ricerca della letteratura.

3.7. STRATEGIE DI RICERCA

Per strutturare il quesito di ricerca è stato utilizzato il modello PEO (Patient: pazienti con cefalea; Exposure: trattamento fisioterapico; Outcome: eventi avversi)(55).

Per reperire le parole chiave è stata condotta una ricerca preliminare di revisioni sistematiche e altri articoli primari inerenti alla tematica. Inoltre, è stata effettuata una ricerca per i termini Mesh sulla banca dati Mesh di PubMed.

La ricerca si è basata sull'utilizzo dei seguenti elementi:

- Operatori booleani AND e OR;
- Termini MeSH;
- Termini liberi

In appendice (*Appendice 1*) riportiamo la tabella con le parole chiave (Keywords) utilizzate per la costruzione delle stringhe di ricerca.

Come punto di partenza per la ricerca della letteratura sono state analizzate le revisioni sistematiche già pubblicate in letteratura circa l'efficacia della fisioterapia nelle varie forme di cefalea (stringhe di ricerca in *Appendice 1 e 2*) su Cochrane Library e su PubMed, da cui sono emerse 17 revisioni sistematiche. Da queste 17 revisioni sono stati estratti studi primari.

A partire dalla data di ricerca degli studi della revisione cronologicamente più recente, è stata condotta ex novo una ricerca di studi primari non inclusi nelle precedenti revisioni sistematiche (RCT, studi osservazionali analitici caso controllo e studi cross-sectional) su PubMed tramite il PEO (stringa in *Appendice 5*).

Sempre a partire dalla data di ricerca degli studi della revisione cronologicamente più recente rispettivamente per la TTH, la CGH e la MH abbiamo lanciato tre stringhe tramite lo strumento PEO, una per ciascuna sotto-popolazione (TTH, CGH e MH) su Cochrane CENTRAL (Stringhe in *Appendice 6, 7 e 8*).

3.8. ESTRAZIONE DEI DATI

Abbiamo estratto dati relativi alla natura e alla frequenza degli EAs, in base alla tipologia di cefalea e al tipo di trattamento a cui la popolazione è stata esposta.

4. RISULTATI

4.1 SELEZIONE DEGLI STUDI

La ricerca su MEDLINE ha prodotto 342 studi primari e 17 revisioni da cui sono stati estratti 153 studi primari.

La ricerca su COCHRANE ha prodotto 160 record.

Di questi, ne sono stati selezionati 244 dopo la lettura del titolo: 49 record sono stati esclusi perché duplicati. Dalla lettura dell'abstract ne sono stati esclusi 2. Altri 10 records sono stati esclusi perché non è stato possibile reperire il full text. Infine, dalla lettura dei full text, degli articoli rimasti ne sono stati esclusi 164 perché non indagavano gli eventi avversi. Sono stati quindi inclusi in analisi 19 articoli, come riportato nella Prisma Flow Chart (Figura 1).

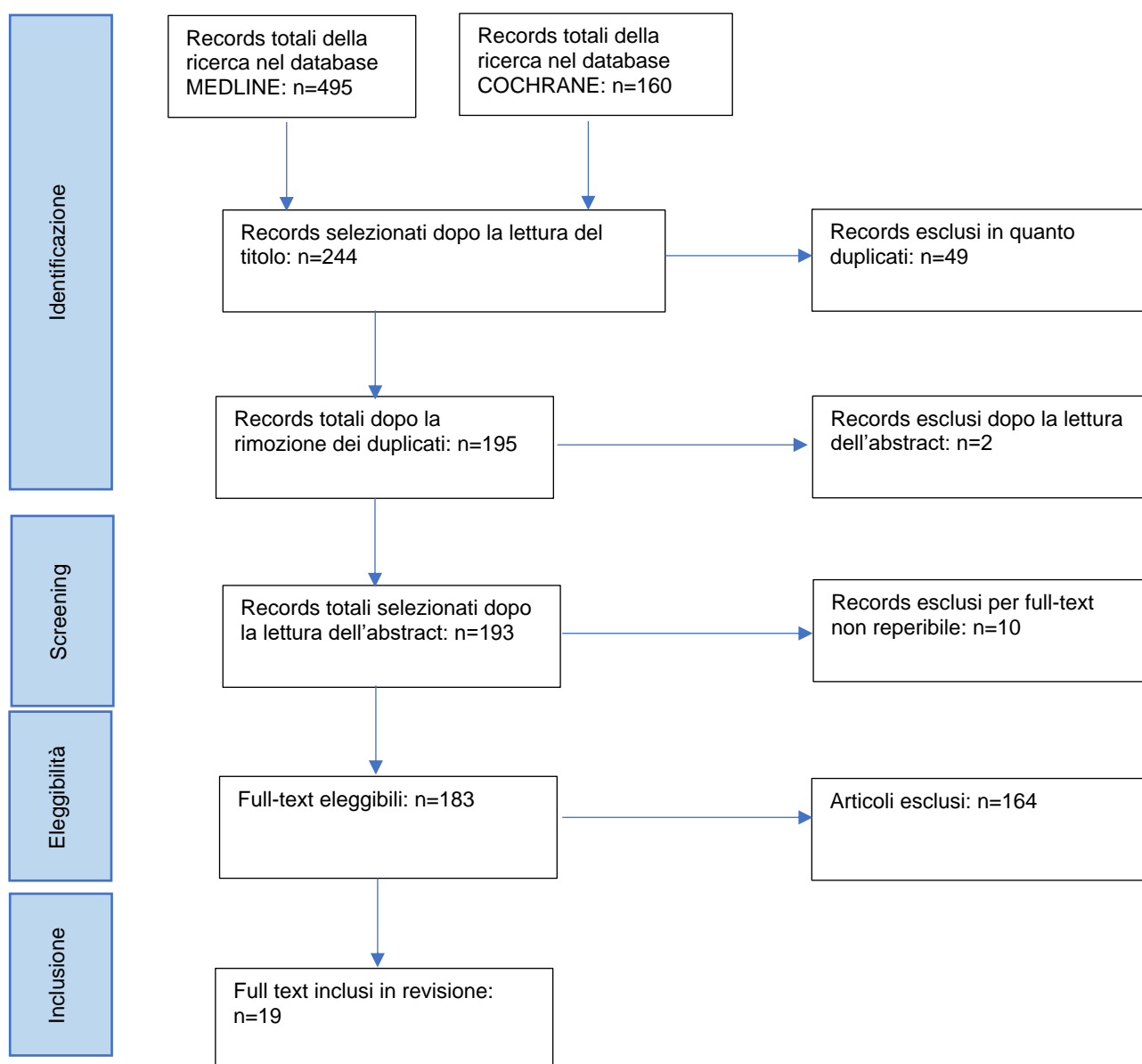


Figura 1 : Prisma Flow Chart

4.2 DISEGNO DI STUDIO

I 19 studi inclusi erano tutti RCT.

AUTORE E ANNO	TIPO DI STUDIO	POPOLAZIONE	OBIETTIVO	TIPO DI TRATTAMENTO	OUTCOMES	EVENTI AVVERSI	LIMITI
Boline PD, 1995	Trial randomizzato	150 pazienti tra i 18 ed i 70 anni con TTH cronica diagnosticata secondo i criteri ICH; sono stati inclusi anche pazienti che rispondevano sia ai criteri per TTH che per MH, se i medici esaminatori giudicavano che il problema fosse di natura prevalentemente miotensiva. Esclusi: donne in cinta, pazienti che hanno ricevuto trattamenti per il mal di testa negli ultimi 3 mesi e pazienti che presentano controindicazioni all'amitriptilina e alle manipolazioni	Confrontare gli effetti delle manipolazioni spinali e dei farmaci per la TTH.	-GRUPPO MANIPOLAZIONI SPINALI: 2 sedute da 20 minuti a settimana per 6 settimane in cui il paziente riceveva HVLA a livello cervicale, toracico o lombare in base alla valutazione fatta in seduta, preceduto a 5-10 minuti di caldo umido e 5 minuti di massaggio leggero. -GRUPPO AMITRIPTILINA: una dose al giorno per 6 settimane, con dosaggio di 10 mg al giorno per la 1ª settimana, 20 mg/giorno per la seconda e 30 mg/giorno per i giorni successivi. -no gruppo di controllo placebo.	-intensità giornaliera della cefalea -frequenza settimanale -utilizzo di farmaci da banco	-Gruppo manipolazioni: 3 pazienti (4,3%) hanno riportato rigidità al collo dopo il primo trattamento, scomparso in tutti i casi dopo le prime due settimane di trattamento. -Gruppo amitriptilina: 46 pazienti (82,1%) hanno riportato eventi avversi quali secchezza delle fauci, sonnolenza o aumento di peso.	
ESPI-LoPEZ, 2016	RCT singolo cieco	62 donne tra i 18 e i 65 anni con TTH da più di 3 mesi, episodi che durano da 30 minuti a 7 giorni e almeno 2 delle seguenti caratteristiche: -localizzazione bilaterale -dolore non pulsante -dolore lieve/moderato -non peggiora con l'attività fisica. In oltre può essere associato con tenderness pericranica e potrebbe essere controllato farmacologicamente, ma la cura farmacologica non può essere alterata durante lo studio.	Valutare la qualità di vita in pz. che soffrono di TTH trattati per 4 settimane con diverse tecniche di terapia manuale	-GRUPPO INIBIZIONE PRESSORIA SUBOCIPITALE (SI): sull'atlante per 10 minuti -GRUPPO MANIPOLAZIONE SPINALE C0-C1 (SM) -GRUPPO COMBINAZIONE DEI 2 TRATTAMENTI (SI+SM) -GRUPPO DI CONTROLLO: non ricevono trattamento, ma partecipano allo stesso numero di sedute degli altri due gruppi e vengono solo sottoposti alla stessa valutazione e lasciati nella stessa posizione di riposo ma per 10 minuti. I 3 gruppi di trattamento prevedono poi di lasciare il paziente in posizione di riposo per 5 minuti.	-frequenza TTH -localizzazione -intensità del dolore	Non sono stati riportati eventi avversi.	Non fa riferimento a criteri diagnostici utilizzati per selezionare i pazienti con TTH. Popolazione di sole donne.
ESPI-LoPEZ, 2016	RCT in singolo cieco	105 pazienti con TTH frequente (47,6%) e cronico (52,4%) secondo i criteri IHS, tra i 18 e i 65 anni, 23 uomini e 82 donne. Esclusi: pazienti nei quali c'era il sospetto di patologia maligna o reumatologia, vertigine, gravidanza, chi ha assunto medicinali prescritti o fatto fisioterapia per mal di testa o mal di collo negli ultimi 3 mesi.	Valutare l'efficacia di un trattamento combinato di manipolazioni e massaggio rispetto a solo massaggio	-GRUPPO DI TRATTAMENTO: MANIPOLAZIONE C0-C1 e trattamento dei tessuti molli con massaggio -GRUPPO DI CONTROLLO: solo massaggio. Entrambe con 1 seduta a settimana per 4 settimane	-Headache Disability Inventory (che include intensità, frequenza, sfera emozionale e valutazione funzionale) -ROM cervicale	Non sono stati riportati eventi avversi	
MADSEN 2107	RCT	60 pazienti con TTH tra i 18 e i 65 anni con almeno 8 giorni al mese con TTH e meno di 3 giorni al mese con MH in accordo con i criteri ICHD-2.	Esaminare come 10 settimane di allenamento di forza progressivo dei muscoli	-ALLENAMENTO DI FORZA: 10 settimane, 3 volte a settimana, con 4 esercizi per le spalle con lente contrazioni concentriche ed eccentriche con resistenza elastica	Diario per registrare frequenza/giorni al mese), durata(ore/giorno), intensità (NRS) dell'attacco e ricorso a medicinali.	Non si sono verificati eventi avversi acuti nel gruppo che ha ricevuto esercizi di rinforzo. L'intensità media pre-allenamento era 2,81 (SD2,32), appena dopo	

		Esclusi pazienti con cefalee causate da abuso di farmaci, precedenti whiplash o traumi cervicali, altre patologie fisiche o neurologiche maggiori, depressione o malattie mentali.	superiori delle spalle può influenzare la frequenza e la durata del TTH negli adulti, rispetto ad esercizi di correzione posturale.	con una progressione di carico dal 70% fino all'80% del massimale. Pazienti erano supervisionati 1 volta a settimana per le prime due settimane e poi 1 volta ogni 2 per le successive. -ERGONOMIA E POSTURA: instruiti a prestare attenzione a come mantengono la posizione seduta e gli è stato chiesto di fare un esercizio di correzione posturale 3 volte al giorno con 10 ripetizioni per 10 settimane. I pazienti sono stati monitorati in presenza 2 volte e telefonicamente ogni 2 settimane	con una progressione di carico dal 70% fino all'80% del massimale. Pazienti erano supervisionati 1 volta a settimana per le prime due settimane e poi 1 volta ogni 2 per le successive. -ERGONOMIA E POSTURA: instruiti a prestare attenzione a come mantengono la posizione seduta e gli è stato chiesto di fare un esercizio di correzione posturale 3 volte al giorno con 10 ripetizioni per 10 settimane. I pazienti sono stati monitorati in presenza 2 volte e telefonicamente ogni 2 settimane	2.89 (SD 2.89) (non statisticamente significativa p=0.07) e dopo 2 ore 2.96 (SD=2.33) (non statisticamente significativa p=0.16)	
ROLLE, 2014	Trial pilota randomizzato in singolo cieco	44 pazienti con TTH frequente o episodica diagnosticata secondo i criteri ICHD. Esclusi pazienti sotto i 18 e sopra i 65 anni; pz. che hanno utilizzato farmaci per mal di testa acuto in 10 o più giorni al mese durante gli ultimi 3 mesi, durata della TTH da meno di 1 anno, presenza di patologia psichiatrica maggiore, cefalea secondaria, deficit cognitivi, dolore cronico e ogni tipo di gestione profilattica durante il periodo di studio.	Verificare l'efficacia della Orthopaedic Manual Therapy (OMT) sulla TTH.	-GRUPPO SPERIMENTALE: TECNICHE DI TERAPIA MANUALE OSTEOPATICA (release miofasciale, HVLA, viscerale e craniosacrale) individualizzate per ogni paziente sulla base delle disfunzioni individuate alla valutazione -GRUPPO DI CONTROLLO: placebo con valutazione del ritmo craniale. 4 sessioni di trattamento settimanale.	-frequenza -intensità -utilizzo di farmaci -Headache Disability Inventory score	Non sono stati registrati eventi avversi durante tutto lo studio per entrambi i gruppi.	Studio pilota
MOHAMA DI, 2020	RCT	32 pazienti con -TTH selezionati da un neurologo, secondo i criteri IHS; -trigger points nei muscoli cervicali.	Valutare se la positional release technique (PRT) ha effetti sulla sensibilizzazione centrale	-GRUPPO SPERIMENTALE: POSITIONAL RELEASE TECHNIQUE (PRT) per i trigger points attivi. 2 sessioni da 10 min. a settimana per 5 settimane -GRUPPO DI CONTROLLO: richiesta di usare ibuprofene (200 mg) per il loro mal di testa.	-frequenza -intensità -pressure pain threshold	Non sono stati riportati eventi avversi.	
BOVE 1998	RCT	75 pazienti tra i 20 e i 59 anni con TTH secondo i criteri diagnostici IHS.		-GRUPPO MANIPOLAZIONI: HVLA rachide cervicale in base agli impairment trovati in seduta, massaggio con frizione e ,se presenti, trattamento trigger points -GRUPPO DI CONTROLLO: massaggio con frizione e low laser power light in rachide cervicale superiore (da cui ci si aspettava effetto placebo) 8 trattamenti da 15 minuti in 4 settimane	-ore di mal di testa al giorno -intensità di ogni episodio -assunzione di antidolorifici al giorno Dati registrati in diari tenuti da assistenti in cieco.	Non si sono verificati eventi avversi in nessuno dei due gruppi.	
CHATCHA WAN, 2013	RCT	72 pazienti con TTH cronico, MH e TTH cronico ed MH secondo i criteri IHS.		-GRUPPO TERAPIA MANUALE: 25 minuti di massaggio (lungo meridiani che coprono l'area temporale, suboccipitale, estensori del collo,	-PPT -VAS -frequenza e durata del dolore	Durante il periodo di trattamento, 6 pazienti del gruppo di trattamento e 5 del gruppo di controllo hanno riportato febbre bassa, lieve dolore e	La maggior parte dei pazienti erano

		Esclusi pazienti con mal di testa causato da problema cervicale come spondilosi, spondiliosi, spondilolistesi, ernia discale con deficit neurologici, emiplegici, ipertesi, pazienti con scarse capacità comunicative, assunzione di medicinali anticoagulanti e pazienti che hanno ricevuto massaggi terapeutici nell'ultimo mese.		trapezio superiore ed elevatore della scapola) e 5 di stretching; -GRUPPO PLACEBO: ultrasuono con movimenti circolari nella zona alta di collo e schiena per 30 minuti	-ROM suboccipitale e cervicale -HID questionnaire -EAs tra gli outcome secondari	altri discomfort, comunque hanno tutti recuperato entro 15-60 minuti senza usare farmaci.	studenti(tra 20 e 35 anni (67%) e donne (77%). I giovani recuperano più velocemente dalla fatica e dallo
--	--	---	--	---	--	---	--

Tabella 3: sinottica studi con popolazione con TTH

AUTORE E ANNO	TIPO DI STUDIO	POPOLAZIONE	OBIETTIVO	TIPO DI TRATTAMENTO	OUTCOMES	EVENTI AVVERSI	LIMITI
JULL, 2002	RCT Con valutazione in cieco (non trattamento)	200 pz con CGH secondo i criteri Sjaastad et al. tra i 18 ed i 60 anni, esclusi coloro che hanno ricevuto trattamenti chiropratici nei 12 mesi precedenti	Determinare l'efficacia delle manipolazioni e di un programma di esercizio a bassi carichi per pazienti con cefalea cervicogenica (CGH) usati singolarmente o combinati.	-MANIPOLAZIONI: HVLA e mobilizzazioni in base agli impairment valutati in seduta -ESERCIZI: di resistenza a basso carico per il controllo della regione cervicale e scapolare (2 volte al giorno) e correzione posturale in posizione seduta; per 6 settimane con 8-12 trattamenti -COMBINATO (ESERCIZI+MANIPOLAZIONI) -CONTROLLO	-frequenza -intensità (VAS) -durata -Northwick Park Neck Pain Index -assunzione di farmaci -soddisfazione del pz. -outcome fisici: dolore al movimento cervicale, indolenzimento articolare rachide cervicale superiore, cranio cervical flexion test (CCFT), valutazione fotografica della postura. -sono stati esaminati i registri di trattamento alla ricerca di eventuali eventi avversi Registri alla baseline, a 7 settimane e a 12 mesi.	Non sono stati riportati eventi avversi importanti. Come minore e temporaneo EA il 6,7% degli episodi di mal di testa che si sono verificati durante le 6 settimane di trattamento, secondo i pazienti sono stati provocati dal trattamento (ma non specifica quale).	
LERNER-LENTZ, 2020	RCT	45 PZ con CGH secondo i criteri Sjaastad et al. ed età tra 18 e 65 anni	Valutare l'efficacia delle manipolazioni rispetto alle mobilizzazioni in pz con CGH	-MOBILIZZAZIONE: oscillazioni per 30 sec 3 volte sul segmento positivo allo springing -MANIPOLAZIONE: 2 manipolazioni del rachide cervicale superiore Ad entrambe i gruppi è stato richiesto di seguire un programma di esercizi e continuare con il loro regime farmacologico.		I pazienti non hanno riportato e descritto eventi avversi.	

Tabella 4: sinottica studi con popolazione con CGH.

AUTORE E ANNO	TIPO DI STUDIO	POPOLAZIONE	OBIETTIVO	TIPO DI TRATTAMENTO	OUTCOMES	EVENTI AVVERSI	LIMITI
CARRITEL LI, 2015	RCT	105 pazienti con diagnosi di MH cronica secondo i criteri ICHD-II	Valutare l'efficacia della terapia manuale	-OMT e farmaci: con 8 sedute osteopatiche della durata di 30 minuti in 6 mesi con tecniche di release		Nessun evento avverso.	

CHAIBI, 2017	RCT	104 pazienti con MH tra i 18 e i 70 anni con almeno 1 attacco di MH al mese secondo i criteri ICHD-II. Esclusi pazienti con radiolopatia, a cui sono controindicate manipolazioni, gravis e depressi.	osteopatica (OMT) nei pazienti con emicrania cronica	<p>miofasciale, bilanciamento delle tensioni legamentose, delle tensioni delle membrane e cranio-sacrale in base alle necessità del paziente e non protocollate.</p> <p>-PLACEBO e farmaci: falsa OMT con stessa posologia del gruppo di trattamento</p> <p>-solo farmaci</p> <p>-GRUPPO CSTM: HVLA a leva corta sul rachide</p> <p>-GRUPPO CSTM PLACEBO: manovre non terapeutiche, non sulla colonna</p> <p>-GRUPPO DI CONTROLLO: che ha semplicemente continuato la terapia farmacologica</p>	<p>-giorni/mese con MH</p> <p>-durata attacchi</p> <p>-eventi avversi dopo ogni intervento in accordo con le raccomandazioni del CONSORT e la IHS Task Force sugli eventi avversi dei trials condotti su emicranici</p> <p>Follow-up post trattamento a 3, a 6 ed a 12 mesi.</p>	<p>Gli Eventi avversi sono stati valutati su 703 delle potenziali 770 sedute (355 nel gruppo CSTM e 348 nel gruppo placebo). Le valutazioni mancanti sono dovute ad abbandono dello studio o assenze alle sedute. Eventi avversi erano statisticamente più frequenti nel gruppo CSTM che nel placebo (83/355 vs. 32/348 p<0.001). Indolenzimento locale era il più comune (11.3% nel gruppo CSTM e 6.9% nel gruppo placebo), stanchezza il giorno della seduta e dolore al collo sono stati riportati dall'8.5% e 2%, e 1.4% e 0.3%, rispettivamente. Tutti gli altri eventi avversi (nausea, mal di schiena, intorpidimento del volto, svenimento di un attacco, fatica alle braccia) erano rari (<1%). Non sono stati riportati eventi avversi seri o severi.</p>		
SANTIAGO, 2014	RCT	60 pazienti con MH cronica secondo i criteri ICHD-II tra i 18 e i 50 anni che non abbiano praticato esercizio fisico negli ultimi 3 mesi	Confrontare la combinazione di amitriptilina ed esercizio fisico con l'amitriptilina sola nella profilassi per pazienti con MH cronica.	<p>-AMITRIPTILINA (25 mg/giorno)</p> <p>-AMITRIPTILINA ED ESERCIZIO AEROBICO (40 minuti di camminata veloce all'aperto 3 volte a settimana per 12 settimane consecutive)</p>		<p>Nonostante molti pz. con MH cronica riportino che l'esercizio esacerbi il loro mal di testa, in questo studio non è stato osservato un peggioramento del mal di testa e l'esercizio ha fisico ha prevenuto l'aumento di peso associato all'uso di amitriptilina.</p>		
VARKEY, 2011	RCT	Pazienti tra i 18 e 65 anni con diagnosi di MH secondo i criteri ICHD-II	Effetto dell'esercizio come prevenzione nelle MH.	<p>-GRUPPO ESERCIZIO: 40 minuti per 3 volte a settimana supervisionati da un fisioterapista. Ogni sessione comprende 15 minuti di riscaldamento, 20 di esercizio e 5 di defaticamento.</p> <p>-PROGRAMMA DI RILASSAMENTO: respirazione, tecniche ed esercizi per gestire lo stress</p> <p>-GRUPPO FARMACO: trattamento con topiramato.</p>	<p>-VAS</p> <p>-ricorso a farmaci per acutizzazioni</p> <p>-Eventi Avversi (EAs)</p>	<p>Non sono stati riportati EA per i pazienti nel gruppo di esercizi e nel gruppo di rilassamento.</p> <p>Il 33% dei pazienti del gruppo farmaco ha riportato eventi avversi (più comuni parestesia, fatica e umore depresso).</p>		

RIST, 2020	RCT pilota	62 Donne, tra 20 e 55 anni, con MH con/senza aurea da almeno un'anno, con 3-13 giorni con MH durante il periodo di osservazione preliminare di 4 settimane. Criteri di esclusione: aver ricevuto sedute di chiropratica negli ultimi 3 mesi, patologie maggiori, condizioni mediche o psichiche instabili, storia di ictus, dissezione carotidea o dell'arteria vertebrale, trauma cranico o al collo nell'ultimo anno, diagnosi di cefalea da abuso di farmaci, nuovo uso di medicinali profilattici all'interno di propofolo e topiramato negli ultimi 3 mesi, non aver compilato correttamente il diario cefalee nel periodo di osservazione, botox per MH negli ultimi 6 mesi, abuso di sostanze e droghe e diagnosi della syndrome di Ehler-Danlos.	Determinare la fattibilità dello studio ed avere dati preliminari sull'efficacia della terapia chiropratica multimodale sulla frequenza dell'emigrania.	-GRUPPO TERAPIA FARMACOLOGICA USUALE (EUC) n=32 -GRUPPO TERAPIA FARMACOLOGICA USUALE + TERAPIA CHIROPRATICA (EUC+CC) (n=29, 10 sedute in 14 settimane che prevedevano correzione posturale, esercizi di stabilizzazione della colonna, tecniche di release sui tessuti molli, manipolazioni e mobilizzazioni della colonna, tecniche di rilassamento, educazione, stretching, ergonomia)	-frequenza -intensità -durata attacchi -utilizzo di medicinali per gli episodi acuti -eventi avversi (evento acuto, peggioramento di un dolore cronico, dolorabilità, discomfort attribuibili allo studio)	AE riportati non seri: -GENERALI: EUC 34 % e EUC+CC 52% -RIGIDITÀ: EUC 6% EUC+CC 31% -MH: EUC 31% EUC+CC 31% -NAUSEA: EUC 13% EUC+CC 10% -AFFATICAMENTO EUC 6% EUC+CC 7%	Studio pilota, Campione piccolo e insufficiente per intercettare eventi avversi rari. I partecipanti allo studio, i ricercatori e i clinici non erano in cieco.
Wanderley, 2019	RCT PILOTA	30 donne con MH tra i 18 ed i 40 anni con diagnosi di MH associata o meno a TTH fatta da un neurologo secondo i criteri ICHD-3. Criteri di esclusione: BMI >= 30, gravidanza, allattamento, presenza di altre patologie neurologiche, ricorso a farmaci profilattici o fisioterapia su capo e cervicale nei 3 mesi precedenti all'inizio dello studio, presenza di disabilità completa (>=34) o severa (25-34) al Neck Disability Index.	Stabilire la fattibilità di uno studio che determini l'efficacia delle tecniche di facilitazione neuromuscolare, propiocettiva di contrazione e rilassamento (PNF) confrontata allo stretching statico (SS) per il trattamento degli emicranici.	-GRUPPO PNF -GRUPPO ALLUNGAMENTO STATICO 2 sedute a settimana da 15 minuti per entrambe i gruppi	-DIARIO DELLE CEFALEE MENSILE (frequenza, intensità, numero di giorni con dolore massimo, durata (ore/mese), n. di giorni/mese in cui pz ha assunto medicinali anti-MH -EAs riportati nel diario, dal pz, sulla presenza di: dolore, discomfort, vertigine, nausea, ipotensione post-trattamento.	-DOLORE CERVICALE: PNF 20% (3/15), SS 13% (2/15) -VERTIGINI: SS 20% (3/15) -NAUSEA: SS 13% (2/15) Tutti i sintomi si sono risolti in pochi minuti. Non sono stati riportati eventi avversi seri.	Studio pilota, Campione piccolo.
GARRIGÒ S-PEDRON, 2018	RCT	52 pazienti con -MH cronica diagnosticata da un neurologo specializzato in cefalee secondo i criteri ICHD-3 dell'IHS -età tra 18 e 65 anni -disfunzione temporomandibolare (TMD) miofasciale in accordo con i criteri di ricerca diagnostica per TMD (RDC/TMD)	Effetto dell'aggiunta di trattamenti orofacciali a quelli cervicali in pazienti con MH cronica e TMD	-GRUPPO TRATTAMENTO CERVICALE -GRUPPO TRATTAMENTO CERVICALE E ORO-FACIALE Entrambe i gruppi hanno ricevuto 6 sedute di terapia manuale ed esercizi e hanno continuato il loro regime farmacologico.		Non sono stati riportati eventi avversi.	Errore nel riportare il numero di partecipanti (52 nel testo e 45 nell'abstract)

CHAIBI, BENTH, 2017	RCT PROSPETTICO	70 pazienti con MH secondo i criteri ICHD-II con almeno 1 attacco al mese. Esclusi pazienti con controindicazione alle manipolazioni spinali, radicolopatia, gravidanza, depressione o che abbia ricevuto manipolazioni spinali negli ultimi 12 mesi	Riportare gli eventi avversi delle manipolazioni spinali chiropratiche.	<p>-GRUPPO MANIPOLAZIONI SPINALI CHIROPRATICHE (GM) : HVLA a leva corta su tutta la colonna in base agli impairment trovati in seduta (355 sedute)</p> <p>-GRUPPO PLACEBO (GP) : che ha ricevuto manipolazioni placebo, non terapeutiche e non sulla colonna (348 sedute)</p> <p>-GRUPPO DI CONTROLLO: che ha continuato al terapia farmacologica abituale</p>	<p>-giorni con MH</p> <p>-eventi avversi valutati alla fine di ogni seduta:</p> <p>-si/no</p> <p>-tipo</p> <p>-inizio e fine</p> <p>-se lo considerano lieve, moderato o grave</p>	<p>73/355 nel gruppo manipolazioni e 29/348 nel gruppo placebo. La maggior parte delle sedute ha riportato solo 1 evento avverso (64 nel gruppo manipolazioni e 26 nel gruppo placebo).</p> <p>I più frequenti sono stati:</p> <p>-dolorabilità locale (40 GM, 24 GP)</p> <p>-stanchezza il giorno del trattamento (30 GM, 5 GP)</p> <p>-dolore al collo (7 GM, 1 GP)</p> <p>-mal di schiena (2 GM, 0GP)</p> <p>-intorpidimento viso (1 GM, 0 GP)</p> <p>-nausea (1 GM, 0 GP)</p> <p>-provocazione di un attacco (1 GM, 1 GP)</p> <p>-fatica al braccio (1 GM e 0 GP)</p> <p>Sono stati osservati meno eventi avversi nel nostro studio rispetto a quelli riportati usando farmaci profilattici per MH.</p>	<p>Discordanza popolazioni dichiarata nel titolo e popolazione studiata;</p> <p>campione piccolo;</p> <p>mancanza follow-up a medio e lungo termine;</p> <p>mancanza di un gruppo di controllo placebo;</p> <p>seduta nel gruppo sperimentale più lunga.</p>
ESPI-LÓPEZ, 2018	RCT pilota in doppio cieco	46 adulti con diagnosi di MH secondo i criteri ICH da più di 6 mesi. Esclusi se presentavano altre forme di cefalee primarie, vertigini, ipertensione, stress emozionale, disturbi psicologici, patologie cardiovascolari o gravide.	Valutare il beneficio delle tecniche sui tessuti molli in pazienti con MH.	<p>-GRUPPO SPERIMENTALE</p> <p>-GRUPPO CONTROLLO: trattamento manuale bilaterale di trigger points su SCOM e trapezio superiore e trapezio superiore e stretching.</p> <p>-GRUPPO SPERIMENTALE: stesso intervento del gruppo di controllo, più ulteriori 10 minuti d'inibizione e stretching dei tessuti molli suboccipitali.</p>		<p>Non si sono verificati eventi avversi</p>	

Tabella 5: sinottica studi con popolazione con MH

4.3. POPOLAZIONI INDAGATE

Tutti gli studi su pazienti con TTH e MH hanno selezionato la popolazione indagata tramite i criteri dell'ICHD dell'IHS (6) ad eccezione dello studio di Espi-López et al. del 2016(56) che non esplicita i criteri utilizzati per la diagnosi della TTH(56).

I 2 studi sulla CGH includono i pazienti secondo i criteri di Sjaastad et al.(31).

In 4 studi la popolazione era di sole donne (Espi-López et al.,2016(56); Rist et al., 2020(56); Wayne et al., 2020 (57)Wanderley et al., 2019(58)),

4.4. GRUPPI DI CONFRONTO

Pazienti con TTH:

- Espi-Lopez et al. (2016)(56): inibizione pressoria suboccipitale, manipolazione spinale C0-C1, combinazione dei due trattamenti precedenti VS gruppo di controllo che non riceveVA il trattamento
- Espi-López et al. (2016)(59): manipolazione C0-C1 e massaggio VS massaggio
- Madsen et al. (2017)(60): rinforzo VS ergonomia e postura
- Rolle et al. (2014)(61): tecniche di TM osteopatica VS valutazione del ritmo craniale
- Mohamadi et al. (2020)(62): Positional Release Technique VS ibuprofene
- Bove et al. (1998)(63): manipolazioni cervicali + massaggio+ Triggers Points (TrPs) VS massaggio con frizione e low laser power light in rachide cervicale superiore (RCS)
- Boline del 1995(64) : manipolazioni spinali VS farmaco (amitriptilina)

Pazienti con CGH:

- Lerner-Lentz et al. (2020)(65): manipolazione VS mobilizzazioni
- Jull e t al. (2002) (51) : HVLA VS esercizio VS HVLA + esercizio VS no trattamento.

Pazienti con MH:

- Carritelli et al. (2015)(66): Terapia Manuale Osteopatica(OMT) + farmaci VS OMT placebo + farmaci VS farmaci
- Santiago et al. (2014)(67): Amitriptilina VS amitriptilina + esercizio aerobico
- Varkey et al. (2011)(68): rilassamento VS esercizi VS farmaco
- Garrigòs-Pedròn et al. (2018)(44): trattamento cervicale VS trattamento cervicale + orofacciale
- Espi-López et al. (2018)(69): TrPs + stretching VS TrPs + stretching + inibizione dei tessuti molli suboccipitali
- Chaibi et al. (2017)(70): Haigh Velocity Low Amplitude Techniques (HVLA) spinali VS HVLA placebo (non sulla colonna) VS trattamento farmacologico
- Chaibi, Benth et al. (2017)(71) : HVLA spinali VS HVLA placebo (non sulla colonna) VS trattamento farmacologico

- Rist (2020)(56): terapia farmacologica abituale + trattamento chiropratico VS terapia farmacologica abituale
- Wanderley (2019)(58): facilitazione neuromuscolare propriocettiva (PNF) VS stretching statico

Pazienti con TTH cronico e MH

- Chatchawan del 2013 (72): massaggio + stretching VS ultrasuono spento per il gruppo placebo

4.5. REPORTING DEGLI EVENTI AVVERSI

Tramite gli RCT selezionati non sono stati individuati eventi avversi rari.

Dei 19 studi inclusi, 12 dichiarano che il trattamento fisioterapico non ha prodotto eventi avversi.

Dei 7 studi che presentano un reporting della qualità e della quantità degli EAs, 5 si riferiscono a pazienti che ricevono manipolazioni, 1 (Chatchaeen et al.) (72) a pazienti che ricevono massaggio e 1 a pazienti trattati con PNF (Wanderley et al, 2019)(58). Tra gli effetti collaterali più comuni era riportato il dolore al collo, l'indolenzimento locale, la rigidità cervicale, la stanchezza generalizzata e il mal di testa.

4.5.1. ASSENZA DI EVENTI AVVERSI

I seguenti studi riportano che non sono stati registrati eventi avversi. Sono studi in cui vengono confrontati gruppi che si sottopongono a diversi tipi di trattamento di terapia manuale. I trials condotti su pazienti con TTH sono quelli di: Espi-Lopez et al. (2016)(56), Espi-Lòpez et al. (2016)(59), Madsen et al. (2017)(60), Rolle et al. (2014)(61), Mohamadi et al. (2020)(62) e Bove et al. (1998)(63). Su pazienti con CGH abbiamo lo studio di Lerner-Lentz et al. (2020)(65). Invece su una popolazione con MH abbiamo quelli di: Carritelli et al. (2015)(66), Santiago et al. (2014)(67), Varkey et al. (2011)(68), Garrigòs-Pedròn et al. (2018)(44) e di Espi-Lòpez et al. (2018)(69).

4.5.2. DOLORE AL COLLO

4.5.2.1. PAZIENTI CON EMICRANIA (MH)

Nello studio di Chaibi del 2017(70) su pazienti emicranici, il dolore al collo è riportato nell' 1,4% dei casi (5/335 sedute) nel gruppo sperimentale che riceve tecniche di tipo High Velocity Low Amplitude (HVLA) , e nello 0,3% dei casi (1/348 sedute) nel gruppo placebo.

Nel trial di Wanderley del 2019(58) su pazienti con emicrania, il dolore al collo è riportato dal 20% dei pazienti (3/15) che riceve PNF e dal 13% (2/15) di pazienti trattati con stretching statico.

In quello di Chaibi, Benth et al. del 2017(71), il dolore al collo è riportato nel 7% dei casi (2/355 sedute) nel gruppo trattato con HVLA, e in meno dell'1% dei casi (1/348 sedute) nei pazienti del gruppo placebo.

4.5.2.2. PAZIENTI CON EMICRANIA (MH), CEFALEA MIOTENSIVA (TTH) CRONICA E CEFALEA MISTA (MH+TTH)

Nello studio di Chatchawan del 2013 (72) su pazienti con MH,TTH cronico e MH + TTH cronico il dolore al collo è riportato dal 17,14% (6/35) dei soggetti trattati con massaggio e stretching e dal 13,88 % (5/35) dei soggetti trattati con ultrasuono spento nel gruppo placebo.

4.5.3. DOLENZIA LOCALE

4.5.3.1. PAZIENTI CON EMICRANIA (MH)

Nello studio di Chaibi del 2017 (70) su pazienti con emicrania è stata riportata l'insorgenza di un indolenzimento locale con una frequenza dell'11,3% (38/335 sedute) nel gruppo trattato con HVLA a leva corta e del 6,9% (24/348 sedute) nel gruppo che riceveva HVLA placebo; in quello di Chaibi, Benth et al. del 2017 (71), l'indolenzimento locale è stato riportato dall'11% (40/355) dei pazienti trattati con HVLA e dal 7% (5/348) dei pazienti che riceveva HVLA placebo.

4.5.4. STANCHEZZA

4.5.4.1. PAZIENTI CON EMICRANIA (MH)

Nello studio di Chaibi del 2017 (70) su pazienti con emicrania, questo evento avverso è stato riportato nell'8,5% dei casi (28/335 sedute) nei pazienti trattati con HVLA e nel 2% dei casi (7/348 sedute) nei pazienti tratti con gruppo HVLA. Nell'RCT di Chiabi, Benth et al. del 2017 (71) su pazienti con emicrania, la stanchezza è stata riportata dal 11% (40/355 sedute) dei pazienti trattati con HVLA e nel 7% (24/348 sedute) dei pazienti trattati con HVLA placebo. In quello di Rist del 2020 (56) è riportata una sensazione di affaticamento nel 7% dei casi (4 eventi in 2/29 soggetti) nel gruppo sperimentale (terapia farmacologia abituale + trattamento chiropratico) e nel 6% dei casi (3 eventi in 2/32 soggetti) nel gruppo di controllo (terapia farmacologia abituale).

4.5.5. RIGIDITÀ CERVICALE

4.5.5.1 PAZIENTI CON EMICRANIA

Nello studio di Rist del 2020(56) su pazienti con emicrania è riportata nel 31% dei casi (19 eventi in 9/29 pazienti) per il gruppo di trattamento (terapia farmacologia abituale + trattamento chiropratico) e nel 6% dei casi (4 eventi in 2/32 pazienti) per il gruppo di controllo (terapia farmacologia abituale).

4.5.5.2 PAZIENTI CON CEFALEA MIOTENSIVA (TTH)

Nello studio di Boline del 1995(64) su pazienti con TTH cronica, il 4,3% (3/70) dei casi trattati con manipolazioni riporta rigidità al collo.

4.5.6.MAL DI TESTA

4.5.6.1. PAZIENTI CON EMICRANIA

Nello studio di Rist del 2020(56) su pazienti con emicrania l'insorgenza di mal di testa entro 24 ore dalla seduta è riportata nel 31% (11 eventi in 9/29 pazienti) per il gruppo di trattamento (terapia farmacologia abituale + trattamento chiropratico) e nel 31% dei casi (15 eventi in 10/32 pazienti) per il gruppo di controllo (terapia farmacologia abituale).

4.5.6.2. PAZIENTI CON CEFALIA CERVICOGENICA (CGH)

Nello studio di Jull del 2002 (51) il 6,7% degli episodi di mal di testa che si sono verificati durante le 6 settimane di trattamento sono stati attribuiti dai pazienti al trattamento ricevuto, ma non erano specificate le tipologie dei trattamenti specifici erogati durante lo studio (HVLA, esercizio, HVLA + esercizio).

4.5.7. NAUSEA

Nello studio di Rist del 2020 (56) su pazienti con emicrania è riportata nel 10% dei casi (5 eventi in 3/29 pazienti) per il gruppo di trattamento (terapia farmacologia abituale + trattamento chiropratico) e nel 13% dei casi (4 eventi in 4/32 pazienti) per il gruppo di controllo (terapia farmacologia abituale).

STUDI	DOLORE AL COLLO	DOLENZIA LOCALE	STANCHEZZA	RIGIDITA' CERVICALE	MAL DI TESTA	NAUSEA
MH						
HVLA						
Chaibi, 2017						
Chaibi e Benth, 2017						
Rist, 2020						
HVLA/ESERCIZIO/ HVLA+ESERCIZIO						
Jull, 2002						
PNF						
Wanderley, 2019						
TTH						
HVLA						
Boline, 1995						
cTTH, MH, cTTH+MH						
MASSAGGIO						
Chatchawan, 2013						

frequenza<=5%

5%<frequenza < =10%

10%< frequenza<=20%

20%<frequenza<=30%

30%<frequenza

Tabella 6 : frequenza degli eventi avversi riportati dagli studi nei gruppi di intervento, suddivisi per tipo di cefalea e tipo di trattamento.

5. DISCUSSIONE

Per indagare gli Eventi Avversi (EAs), in particolare quelli rari, gli studi osservazionali prospettici rappresentano la metodologia d'indagine più appropriata (73). Dalla revisione della letteratura, non sono emersi studi con questo design. I dati sugli eventi avversi sono quindi stati estratti indirettamente da RCT che avevano invece l'obiettivo di indagare l'efficacia di varie strategie terapeutiche per la gestione delle cefalee.

Dei 183 RCT eleggibili analizzati, solo 19 prevedeva il reporting degli eventi avversi. Studi precedenti suggeriscono che i pazienti tendono a sovrastimare i rischi di entità più seria ma più rari, correlati ad eventi mortali, e a sottostimare i rischi più frequenti e meno severi, che pertanto non vengono segnalati e quindi non vengono riportati tra gli outcome degli studi (Hakes e Viscusi, 2004) (74). Questo potrebbe essere uno dei motivi del perché gli eventi avversi tendono a non essere riportati negli RCT.

Dei 19 studi inclusi nella revisione, 12 dichiarano che non si sono verificati eventi avversi: questo, sebbene i follow-up siano piuttosto brevi, è un dato confortante a sostegno della pratica clinica in sicurezza del fisioterapista nel trattamento delle cefalee.

Lo studio di Rist del 2020(56), sebbene di scarsa qualità metodologica, sembrerebbe suggerire cautela nel trattamento chiropratico di pazienti con MH (con e senz'aura) per il rischio di causare rigidità di collo come effetto collaterale. Dallo stesso studio sembra invece che l'aggiunta del trattamento chiropratico non provochi ulteriore stanchezza, mal di testa, e nausea rispetto al solo trattamento farmacologico.

Nello studio di Chatchawan del 2013 (72) su pazienti con MH, TTH cronico e MH + TTH cronico il dolore al collo è riportato come evento avverso anche dal gruppo di controllo trattato con ultrasuono spento. Il fatto che ci fossero questi eventi avversi nel gruppo placebo è interessante. Potrebbe trattarsi di una manifestazione di effetto nocebo, quindi, attraverso questo fenomeno neuropsicobiologico, alcuni pazienti potrebbero aver interpretato il trattamento con ultrasuono, anche se spento a loro insaputa, come un atto negativo sul loro corpo; oppure potrebbe trattarsi di pazienti che avevano a priori aspettative negative dal trattamento non farmacologico del loro mal di testa, o ancora il contesto, cioè quello di ricevere il trattamento all'interno di uno studio clinico, può aver influenzato negativamente gli outcomes del paziente (75).

Dallo studio di Wanderley et al. (58) possiamo dedurre che nel caso in cui volessimo trattare un paziente emicranico con tecniche di allungamento sarebbe preferibile scegliere l'allungamento statico piuttosto che il PNF, poiché quest'ultimo sembra avere come effetto collaterale il dolore al collo con una frequenza più alta, rispetto allo stretching statico.

Gli studi analizzati riportano buoni dati in termini di sicurezza per l'insorgenza di dolore al collo post-sessione di trattamento con HVLA erogate ad emicranici.

Dagli studi inclusi nella revisione, potremmo dedurre che la percentuale di eventi avversi è minore nel gruppo di trattamento fisioterapico, quando confrontato con un gruppo trattato solo con

medicinali, tuttavia gli studi a sostegno sono pochi, spesso mal descritti e con bassa qualità metodologica.

Ben 5 studi (61)(57)(58)(56)(69) dei 19 inclusi nella revisione erano studi pilota, ovvero studi preliminari su campione limitato di soggetti e pertanto le informazioni che ne derivano hanno una limitata validità scientifica,

Un altro limite è dato dall'imprecisione nel reporting dei dati: per esempio lo studio di Jull del 2002 (51) attribuiva episodi di mal di testa che si erano verificati durante le 6 settimane di trattamento all'intervento ricevuto durante il trial, ma non specifica a quale dei 3 trattamenti erogati durante lo studio (HVLA, esercizio, HVLA + esercizio): ciò non permette di risalire con maggior precisione al trattamento che possa aver potenzialmente generato l'evento avverso.

Sebbene tutti gli studi inclusi esplicitassero i criteri diagnostici utilizzati (ad eccezione dello studio di Espi-López et al. del 2016 che non esplicita i criteri utilizzati per la diagnosi della TTH) non vi era un elevato rigore metodologico sui criteri di inclusione. La maggior parte degli studi infatti non specificava se si trattava di MH con aura, senz'aura o cronica (Chaibi 2017) (70), oppure includeva MH sia con che senz'aura (Rist, 2020)(56), non specificava se si trattava di TTH cronica o episodica rara o episodica frequente e uno studio includeva pazienti che rispondevano sia ai criteri per la TTH che per la MH (Boline, 1995)(64).

Nel 2010 è stata proposta una classificazione degli eventi avversi in terapia manuale sulla base della loro gravità, durata, e comparsa (Carnes et al., 2010)(53). Tuttavia, solo in uno studio tra quelli inclusi in questa revisione della letteratura (Wayne et al., 2020)(57) è stato consegnato ai pazienti un elenco di possibili EAs che i pazienti potevano riferire. In tutti gli altri studi mancava invece un'esplicita definizione di quali fossero gli EAs possibili del trattamento erogato e quindi c'è la possibilità che gli EAs non fossero stati riportati negli outcome considerati nello studio. Senza una chiara definizione standardizzata ed a priori dei sintomi più comuni che possono essere correlati ad un determinato trattamento fisioterapico, non possiamo essere certi che EAs minori e moderati vengano accuratamente riportati negli studi e non è possibile mettere a confronto gli studi tra loro in maniera sistematica. Nella pratica clinica, potrebbe essere utile istruire i pazienti nel riconoscimento degli eventi avversi, sia ponendo delle domande specifiche e mirate che mediante la somministrazione di un elenco standardizzato di possibili EAs come è stato fatto nello studio di Wayne et al.(57).

Per la realizzazione di questa lista si potrebbe partire dalla classificazione di Carnes (53) e dall'elenco suggerito da Wayne et al.(57), integrandolo con gli EAs riportati negli studi inclusi in questa revisione e condurre studi prospettici su questo tema. Sarebbe inoltre rilevante dal punto di vista clinico indagare gli EAs sia durante il trattamento, che nell'immediato post-trattamento e con periodi di follow-up nel tempo.

Non bisognerà dimenticare che la richiesta rivolta ai partecipanti, di individuare EAs, potrebbe essere influenzata dall'effetto nocebo.

6. CONCLUSIONI

Ad oggi, gli studi presenti in letteratura non permettono di stabilire con precisione quale sia la prevalenza e l'incidenza degli Eventi Avversi (EAs) del trattamento fisioterapico per le cefalee ed emerge un quadro soltanto parziale della tipologia di EAs che potenzialmente possono verificarsi.

Tuttavia, sebbene gli studi che hanno esplicitamente considerato il reporting degli EAs siano pochi, i risultati degli studi analizzati suggeriscono l'assenza di EAs gravi e individuano tra gli effetti collaterali più comuni il dolore diffuso al collo, la dolenzia locale, la sensazione di stanchezza generalizzata, la rigidità cervicale, il mal di testa e la nausea.

La bassa qualità degli studi, l'assenza o l'imprecisione del reporting degli EAs e l'elevata eterogeneità metodologica, non permettono di trarre delle conclusioni definitive. Nonostante i limiti evidenziati, dagli studi analizzati sembrerebbe emergere come i trattamenti fisioterapici rappresentino una procedura piuttosto sicura nella gestione dei pazienti con cefalea.

È quindi necessario eseguire ulteriori studi, soprattutto con disegno di studio di tipo prospettico, per indagare la natura e l'epidemiologia degli EAs che possono verificarsi a seguito dell'erogazione dei trattamenti fisioterapici somministrati ai pazienti con cefalea.

7. BIBLIOGRAFIA

1. Stovner L, Hagen K, Jensen R, Katsarava Z, Lipton R, Scher A, et al. The Global Burden of Headache: A Documentation of Headache Prevalence and Disability Worldwide. *Cephalalgia*. marzo 2007;27(3):193–210.
2. Rasmussen BK, Jensen R, Schroll M, Olesen J. Epidemiology of headache in a general population—A prevalence study. *Journal of Clinical Epidemiology*. gennaio 1991;44(11):1147–57.
3. Lipton R.B., Stewart W.F. The epidemiology of migraine. 1994;EurNeurol(34 Suppl 2):6–11.
4. Diener I. The impact of cervicogenic headache on patients attending a private physiotherapy practice in Cape Town. *SA Journal of Physiotherapy*. 2001;57(1):35–9.
5. Van Suijlekom H.A., Lame I., Stomp-van den Berg S.G., Kessels A.G., Weber W.E. Quality of life of patients with cervicogenic headache: a comparison with control subjects and patients with migraine or tension-type headache. 2003;Headache(43):1034–41.
6. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia*. luglio 2013;33(9):629–808.
7. Haldeman S, Dagenais S. Cervicogenic headaches: a critical review. *The Spine Journal*. 2001;16.
8. Engel A, King W, Schneider BJ, Duszynski B, Bogduk N. The Effectiveness of Cervical Medial Branch Thermal Radiofrequency Neurotomy Stratified by Selection Criteria: A Systematic Review of the Literature. *Pain Medicine*. 1 novembre 2020;21(11):2726–37.
9. Chen Y. Advances in the pathophysiology of tension-type headache: From stress to central sensitization. *Current Science Inc*. dicembre 2009;13(6):484–94.
10. Falsiroli Maistrello L, Rafanelli M, Turolla A. Manual Therapy and Quality of Life in People with Headache: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Curr Pain Headache Rep*. ottobre 2019;23(10):78.
11. 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*. 24 aprile 2018;9:254.
12. Rist PM, Hernandez A, Bernstein C, Kowalski M, Osypiuk K, Vining R, et al. The Impact of Spinal Manipulation on Migraine Pain and Disability: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. aprile 2019;59(4):532–42.
13. Garcia JD, Arnold S, Tetley K, Voight K, Frank RA. Mobilization and Manipulation of the Cervical Spine in Patients with Cervicogenic Headache: Any Scientific Evidence? *Front Neurol* [Internet]. 21 marzo 2016 [citato 9 maggio 2021];7. Disponibile su: <http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fneur.2016.00040/abstract>
14. Mesa-Jiménez JA, Lozano-López C, Angulo-Díaz-Parreño S, Rodríguez-Fernández ÁL, De-

- la-Hoz-Aizpurua JL, Fernández-de-las-Peñas C. Multimodal manual therapy vs. pharmacological care for management of tension type headache: A meta-analysis of randomized trials. *Cephalalgia*. dicembre 2015;35(14):1323–32.
15. Michel D Ferrari. Migraine pathophysiology: lessons from mouse models and human genetics. 2015; *Lancet Neurol*(14):65–80.
 16. VOS T. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. 2010; *Lancet*(380):2163–96.
 17. Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, Freitag F, Reed ML, Stewart WF. Migraine prevalence, disease burden, CME and the need for preventive therapy. :8.
 18. Burch RC, Buse DC, Lipton RB. Migraine. *Neurologic Clinics*. novembre 2019;37(4):631–49.
 19. Lipton RB, Stewart WF, Simon D. Medical Consultation for Migraine: Results From the American Migraine Study. *Headache*. febbraio 1998;38(2):87–96.
 20. christopher D Malone. Migraine: treatments, comorbidities, and quality of life, in the Usa. 12 agosto 2015; *Journal of Pain Research*:237–47.
 21. Schwartz BS, Stewart WF, Simon D, Lipton RB. Epidemiology of Tension-Type Headache. 279(5):3.
 22. Ashina M. Neurobiology of Chronic Tension-Type Headache. *Cephalalgia*. marzo 2004;24(3):161–72.
 23. Marcus DA, Scharff L, Mercer S, Turk DC. Musculoskeletal Abnormalities in Chronic Headache: A Controlled Comparison of Headache Diagnostic Groups. *Headache*. gennaio 1999;39(1):21–7.
 24. Buchgreitz L, Lyngberg AC, Bendtsen L, Jensen R. Frequency of headache is related to sensitization: A population study. *Pain*. luglio 2006;123(1):19–27.
 25. Lu S-R, Fuh J-L, Chen W-T, Juang K-D, Wang S-J. Chronic Daily Headache in Taipei, Taiwan: Prevalence, Follow-Up and Outcome Predictors. *Cephalalgia*. dicembre 2001;21(10):980–6.
 26. Robbins M, Lipton R. The Epidemiology of Primary Headache Disorders. *Semin Neurol*. aprile 2010;30(02):107–19.
 27. Andlin-Sobocki P, Jonsson B, Wittchen H-U, Olesen J. Cost of disorders of the brain in Europe. *Eur J Neurol*. giugno 2005;12(s1):1–27.
 28. Russell MB. Tension-type headache in 40-year-olds: a Danish population-based sample of 4000. *J Headache Pain*. dicembre 2005;6(6):441–7.
 29. Berg J, Stovner LJ. Cost of migraine and other headaches in Europe. *Eur J Neurol*. giugno 2005;12(s1):59–62.
 30. Zito G, Jull G, Story I. Clinical tests of musculoskeletal dysfunction in the diagnosis of cervicogenic headache. *Manual Therapy*. maggio 2006;11(2):118–29.

31. Sjaastad O, Fredriksen TA, Pfaffenrath V. Cervicogenic Headache: Diagnostic Criteria. *Headache*. giugno 1998;38(6):442–5.
32. Bogduk N, Govind J. Cervicogenic headache: an assessment of the evidence on clinical diagnosis, invasive tests, and treatment. *The Lancet Neurology*. ottobre 2009;8(10):959–68.
33. Knackstedt H, Bansevicius D, Aaseth K, Grande RB, Lundqvist C, Russell MB. Cervicogenic headache in the general population: The Akershus study of chronic headache. *Cephalalgia*. dicembre 2010;30(12):1468–76.
34. Cady R, Schreiber C, Farmer K, Sheftell F. Primary Headaches: A Convergence Hypothesis. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. marzo 2002;42(3):204–16.
35. Calhoun AH, Ford S, Pruitt AP. Presence of Neck Pain May Delay Migraine Treatment. *Postgraduate Medicine*. marzo 2011;123(2):163–8.
36. Turner DP, Smitherman TA, Black AK, Penzien DB, Porter JAH, Lofland KR, et al. Are migraine and tension-type headache diagnostic types or points on a severity continuum? An exploration of the latent taxometric structure of headache. *Pain*. luglio 2015;156(7):1200–7.
37. Becker WJ, Scott NA, Mhsa CH, RPsych PT. Guideline for primary care management of headache in adults. :10.
38. Kristoffersen ES, Grande RB, Aaseth K, Lundqvist C, Russell MB. Management of primary chronic headache in the general population: the Akershus study of chronic headache. *J Headache Pain*. marzo 2012;13(2):113–20.
39. Headaches in over 12s: diagnosis and management. 2015;28.
40. Sarchielli P, Granella F, Prudenzano MP, Pini LA, Guidetti V, Bono G, et al. Italian guidelines for primary headaches: 2012 revised version. *J Headache Pain*. maggio 2012;13(S2):31–70.
41. Linde M, Gustavsson A, Stovner LJ, Steiner TJ, Barré J, Katsarava Z, et al. The cost of headache disorders in Europe: the Eurolight project: Cost of headache in Europe. *European Journal of Neurology*. maggio 2012;19(5):703–11.
42. Sinclair AJ, Sturrock A, Davies B, Matharu M. Headache management: pharmacological approaches. *Pract Neurol*. dicembre 2015;15(6):411–23.
43. Autret A, Valade D, Debiais S. Placebo and other psychological interactions in headache treatment. *J Headache Pain*. aprile 2012;13(3):191–8.
44. Garrigós-Pedron M, La Touche R, Navarro-Desentre P, Gracia-Naya M, Segura-Ortí E. Effects of a Physical Therapy Protocol in Patients with Chronic Migraine and Temporomandibular Disorders: A Randomized, Single-Blinded, Clinical Trial. *J Oral Facial Pain Headache*. aprile 2018;32(2):137–50.
45. Espí-López G-V, Ruescas-Nicolau M-A, Nova-Redondo C, Benítez-Martínez JC, Dugailly P-M, Falla D. Effect of Soft Tissue Techniques on Headache Impact, Disability, and Quality of Life in Migraine Sufferers: A Pilot Study. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*. novembre 2018;24(11):1099–107.

46. Bevilaqua-Grossi D, Gonçalves MC, Carvalho GF, Florencio LL, Dach F, Speciali JG, et al. Additional Effects of a Physical Therapy Protocol on Headache Frequency, Pressure Pain Threshold, and Improvement Perception in Patients With Migraine and Associated Neck Pain: A Randomized Controlled Trial. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. giugno 2016;97(6):866–74.
47. Lemmens J, De Pauw J, Van Soom T, Michiels S, Versijpt J, van Breda E, et al. The effect of aerobic exercise on the number of migraine days, duration and pain intensity in migraine: a systematic literature review and meta-analysis. *J Headache Pain*. dicembre 2019;20(1):16.
48. Luedtke K, Allers A, Schulte LH, May A. Efficacy of interventions used by physiotherapists for patients with headache and migraine—systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia*. aprile 2016;36(5):474–92.
49. Espí-López GV, Arnal-Gómez A, Arbós-Berenguer T, López González ÁA, Vicente-Herrero T. Effectiveness of Physical Therapy in Patients with Tension-type Headache: Literature Review. *J Jpn Phys Ther Assoc*. 2014;17(1):31–8.
50. Castien R, Blankenstein A, van der Windt D, Heymans MW, Dekker J. The Working Mechanism of Manual Therapy in Participants With Chronic Tension-Type Headache. *J Orthop Sports Phys Ther*. ottobre 2013;43(10):693–9.
51. Jull G, Trott P, Potter H, Zito G, Niere K, Shirley D, et al. A Randomized Controlled Trial of Exercise and Manipulative Therapy for Cervicogenic Headache: Spine. settembre 2002;27(17):1835–43.
52. Walshe K. Adverse events in health care: issues in measurement. *Quality in Health Care*. 1 marzo 2000;9(1):47–52.
53. Carnes D, Mullinger B, Underwood M. Defining adverse events in manual therapies: A modified Delphi consensus study. *Manual Therapy*. febbraio 2010;15(1):2–6.
54. Biller J, Sacco RL, Albuquerque FC, Demaerschalk BM, Fayad P, Long PH, et al. Cervical Arterial Dissections and Association With Cervical Manipulative Therapy: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. ottobre 2014;45(10):3155–74.
55. Josette Bettany-Saltikov, Robert McSherry. How to do a Systematic Literature Review in Nursing: A step-by-step guide (2nd Edition). 2nd Edition. Apr 2016;
56. Espí-López GV, Rodríguez-Blanco C, Oliva-Pascual-Vaca A, Molina-Martínez F, Falla D. Do manual therapy techniques have a positive effect on quality of life in people with tension-type headache? A randomized controlled trial. *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine*. 2016;52(4):10.
57. Rist PM, Bernstein C, Kowalski M, Osypiuk K, Connor JP, Vining R, et al. Multimodal chiropractic care for migraine: A pilot randomized controlled trial. *Cephalalgia*. marzo 2021;41(3):318–28.
58. Wayne PM, Bernstein C, Kowalski M, Connor JP, Osypiuk K, Long CR, et al. The Integrative

Migraine Pain Alleviation through Chiropractic Therapy (IMPACT) trial: Study rationale, design and intervention validation. *Contemporary Clinical Trials Communications*. marzo 2020;17:100531.

59. Wanderley D, Valença MM, de Souza Costa Neto JJ, Martins JV, Raposo MCF, de Oliveira DA. Contract-relax technique compared to static stretching in treating migraine in women: A randomized pilot trial. *Journal of Bodywork and Movement Therapies*. aprile 2020;24(2):43–9.

60. 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. *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine*. 2016;52(5):12.

61. Madsen BK, Søgaaard K, Andersen LL, Tornøe B, Jensen RH. Efficacy of strength training on tension-type headache: A randomised controlled study. *Cephalalgia*. maggio 2018;38(6):1071–80.

62. Rolle G, Tremolizzo L, Somalvico F, Ferrarese C, Bressan LC. Pilot Trial of Osteopathic Manipulative Therapy for Patients With Frequent Episodic Tension-Type Headache. *Journal of Osteopathic Medicine*. 1 settembre 2014;114(9):678–85.

63. Mohamadi M, Rojhani-Shirazi Z, Assadsangabi R, Rahimi-Jaberi A. Can the Positional Release Technique Affect Central Sensitization in Patients With Chronic Tension-Type Headache? A Randomized Clinical Trial. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. ottobre 2020;101(10):1696–703.

64. Bove G, Nilsson N. Spinal Manipulation in the Treatment of Episodic Tension-Type Headache. 280(18):4.

65. Boline B, Kassak. Spinal Manipulation vs. Amitriptyline for the Treatment of Chronic Tension-type Headaches; A Randomized Clinical Trial. aprile 1995;148–54.

66. Lerner-Lentz A, O'Halloran B, Donaldson M, Cleland JA. Pragmatic application of manipulation versus mobilization to the upper segments of the cervical spine plus exercise for treatment of cervicogenic headache: a randomized clinical trial. *Journal of Manual & Manipulative Therapy*. 5 novembre 2020;1–9.

67. Cerritelli F, Ginevri L, Messi G, Caprari E, Di Vincenzo M, Renzetti C, et al. Clinical effectiveness of osteopathic treatment in chronic migraine: 3-Armed randomized controlled trial. *Complementary Therapies in Medicine*. aprile 2015;23(2):149–56.

68. Santiago MDS, Carvalho D de S, Gabbai AA, Pinto 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*. novembre 2014;72(11):851–5.

69. Varkey E, Cider Å, Carlsson J, Linde M. Exercise as migraine prophylaxis: A randomized study using relaxation and topiramate as controls. *Cephalalgia*. ottobre 2011;31(14):1428–38.

70. Espí-López G-V, Ruescas-Nicolau M-A, Nova-Redondo C, Benítez-Martínez JC, Dugailly P-M, Falla D. Effect of Soft Tissue Techniques on Headache Impact, Disability, and Quality of Life in Migraine Sufferers: A Pilot Study. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*.

novembre 2018;24(11):1099–107.

71. 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*. gennaio 2017;24(1):143–53.

72. Chaibi A, Benth JŠ, Tuchin PJ, Russell MB. Adverse events in a chiropractic spinal manipulative therapy single-blinded, placebo, randomized controlled trial for migraineurs. *Musculoskeletal Science and Practice*. giugno 2017;29:66–71.

73. Chatchawan U, Eungpinichpong W, Sooktho S, Tiamkao S, Yamauchi J. Effects of Thai Traditional Massage on Pressure Pain Threshold and Headache Intensity in Patients with Chronic Tension-Type and Migraine Headaches. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*. giugno 2014;20(6):486–92.

74. Haynes RB. Physicians' and patients' choices in evidence based practice. *BMJ*. 8 giugno 2002;324(7350):1350–1350.

75. Hakes JK, Viscusi WK. Dead Reckoning: Demographic Determinants of the Accuracy of Mortality Risk Perceptions. *Risk Analysis*. giugno 2004;24(3):651–64.

76. Testa M, Rossetini G. Enhance placebo, avoid nocebo: How contextual factors affect physiotherapy outcomes. *Manual Therapy*. agosto 2016;24:65–74.

8. APPENDICE

8.1. TABELLA PAROLE CHIAVE

Appendice 1

Numero	Keywords_Advances Search
#1	"Migraine Disorders" [MeSH Terms]
#2	"Migraine Disorders" [All Fields]
#3	"Migraine Disorder" [All Fields]
#4	Migraine [All Fields]
#5	Migraines [All Fields]
#6	MH
#7	"Tension-Type Headache" [MeSH Terms]
#8	"Tension-Type Headache" [All Fields]
#9	"Tension-Type Headaches" [All Fields]
#10	TTH
#11	"Cervicogenic Headache" [All Fields]
#12	"Cervicogenic Headaches" [All Fields]
#13	CeH
#14	CGH
#15	Post traumatic headache [MeSH Terms]
#16	Post traumatic headache [All Fields]
#17	Post traumatic headaches [All Fields]

#18	Migraine with aura[MeSH Terms]
#19	Migraine with aura
#20	Rehabilitation [MeSH Terms]
#21	Rehabilitation [All Fields]
#22	"Physical Therapy modalities" [MeSH Terms]
#23	"Physical Therapy Modalities" [All Fields]
#24	"Musculoskeletal Manipulations" [MeSH Terms]
#25	"Musculoskeletal Manipulations" [All Fields]
#26	"Manual Therapy" [All Fields]
#27	"Exercise therapy" [MeSH Terms]
#28	"Exercise therapy" [All Fields]
#29	"Rehabilitation Exercise" [All Fields]
#30	"Rehabilitation Exercises" [All Fields]
#31	"Muscle Stretching Exercise" [All Fields]
#32	"Muscle Stretching Exercises" [MeSH Terms]
#33	"Muscle Stretching Exercises" [All Fields]
#34	"Stretching" [All Fields]
#35	"Myofascial Treatment" [All Fields]
#36	"Trigger Point Treatment" [All Fields]
#37	"Soft Tissue Techniques" [All Fields]
#38	"Connective tissue manipulation" [All Fields]
#39	"Neural mobilization"[All Fields]
#40	"Suboccipital soft tissue inhibition" [All Fields]
#41	"Therapeutic Exercise" [All Fields]
#42	"Mobilization" [All Fields]
#43	"Mobilizations" [All Fields]
#44	"Myofascial trigger point" [All Fields]
#45	"Myofascial release" [All Fields]
#46	"Cervical traction" [All Fields]
#47	"Muscle energy" [All Fields]
#48	"Massage" [All Fields]
#49	"Pressure Release" [All Fields]
#50	"Postural Correction" [All Fields]
#51	Education [MeSH Terms]
#52	Education [All Fields]
#53	Drug Therapy [MeSH Terms]
#54	Drug Therapy [All Fields] NOT
#55	psychological techniques [MeSH Terms]
#56	psychological techniques [All fields]
#57	"Adverse Event" [All Fields]
#58	"Side Effects" [All Fields]
#59	"Adverse Effects" [MeSH Terms]
#60	"Adverse Reaction" [All Fields]
#61	"Cervical Artery Dissection" [All Fields]
#62	"Undesirable effect" [All Fields]

#63	"Undesirable event" [All Fields]
#64	"Undesirable outcome" [All Fields]
#65	"Undesirable symptom" [All Fields]
#66	Death [MeSH Terms]
#67	Death [All Fields]
#68	Stroke [MeSH Terms]
#69	Stroke [All Fields]
#70	cerebral artery dissection [All Fields]
#71	Fatigue [MeSH Terms]
#72	Fatigue [All field]
#73	Pain[MeSH Terms]
#74	Pain[All field]
#75	Stiffness[All field]

8.2. STRINGHE DI RICERCA

Appendice 2

"Migraine Disorders" OR "Migraine Disorder" OR migraine OR migraines OR MH OR "Tension-Type Headache" OR "Tension-Type Headaches" OR TTH OR "cervicogenic headache" OR "cervicogenic headaches" OR CeH OR CGH in Title Abstract Keyword AND Rehabilitation OR "Physical Therapy modalities" OR "Musculoskeletal Manipulations" OR "manual therapy" OR "Spinal Manipulative Therapy" OR "Spinal Manipulation" OR "Exercise therapy" OR "Muscle Stretching Exercises" OR "Muscle Stretching Exercises" OR stretching OR "Soft Tissue Techniques" OR "Myofascial Treatment" OR "Trigger Point Treatment" OR "Connective tissue manipulation" OR "Neural mobilization" OR "Suboccipital soft tissue inhibition" OR "therapeutic exercise" OR mobilization OR mobilizations OR "Myofascial release" OR "Myofascial trigger point" OR "Cervical traction" OR "Muscle energy" OR massage OR "Pressure Release" OR "Postural Correction" OR Education in Title Abstract Keyword AND "Adverse Event" OR "Side Effects" OR "Adverse Effects" OR "Adverse Reaction" OR "Cervical Artery Dissection" OR "Undesirable effect" OR "Undesirable event" OR "Undesirable Outcome" OR "Undesirable Symptoms" OR Death OR Stroke OR Fatigue OR Pain OR Stiffness in Title Abstract Keyword

Appendice 3

"Migraine Disorders" OR "Migraine Disorder" OR migraine OR migraines OR MH OR "Tension-Type Headache" OR "Tension-Type Headaches" OR TTH OR "cervicogenic headache" OR "cervicogenic headaches" OR CeH OR CGH in Title Abstract Keyword AND Rehabilitation OR "Physical Therapy modalities" OR "Musculoskeletal Manipulations" OR "manual therapy" OR "Spinal Manipulative Therapy" OR "Spinal Manipulation" OR "Exercise therapy" OR "Muscle Stretching Exercises" OR "Muscle Stretching Exercises" OR stretching OR "Soft Tissue Techniques" OR "Myofascial Treatment" OR "Trigger Point Treatment" OR "Connective tissue manipulation" OR "Neural mobilization" OR "Suboccipital soft tissue inhibition" OR "therapeutic exercise" OR mobilization OR mobilizations OR "Myofascial release" OR "Myofascial trigger point" OR "Cervical traction" OR "Muscle energy" OR massage OR "Pressure Release" OR "Postural Correction" OR Education in Title Abstract Keyword

Appendice 4

("Migraine Disorders"[MeSH Terms] OR "Migraine Disorders" OR "Migraine Disorder" OR migraine OR migraines OR MH OR "Tension-Type Headache"[MeSH Terms] OR "Tension-Type Headache" OR "Tension-Type Headaches" OR TTH OR "cervicogenic headache" OR "cervicogenic headaches" OR CeH OR CGH) NOT ("Post Traumatic Headache"[MeSH Terms] OR "Post Traumatic Headache"

OR "Post Traumatic Headaches" OR "migraine with aura"[MeSH Terms] OR "Migraine with aura")) AND ((Rehabilitation[MeSH Terms]OR Reabilitation OR "Physical Therapy modalities"[MeSH Terms] OR "Physical Therapy modalities" OR "Musculoskeletal Manipulations"[MeSH Terms] OR "Musculoskeletal Manipulations" OR "manual therapy" OR "Spinal Manipulative Therapy" OR "Spinal Manipulation" OR "Exercise therapy"[MeSH Terms] OR "Exercise therapy" OR "Muscle Stretching Exercises"[MeSH Terms] OR "Muscle Stretching Exercises" OR stretching OR "Soft Tissue Techniques" OR "Myofascial Treatment" OR "Trigger Point Treatment" OR "Connective tissue manipulation" OR "Neural mobilization" OR "Suboccipital soft tissue inhibition" OR "therapeutic exercise" OR mobilization OR mobilizations OR "Myofascial release" OR "Myofascial trigger point" OR "Cervical traction" OR "Muscle energy" OR massage OR "Pressure Release" OR "Postural Correction" OR Education[MeSH Terms] OR Education) NOT ("Drug Therapy"[MeSH Terms] OR "Drug Therapy" OR "Psychological Techniques"[MeSH Terms] OR "Psychological Techniques")) AND ("Adverse Event" OR "Side Effects" OR "Adverse Effects"[MeSH Terms] OR "Adverse Reaction" OR"Cervical Artery Dissection" OR "Undesirable effect" OR "Undesirable event" OR "Undesirable Outcome" OR "Undesirable Symptoms" OR Death[MeSH Terms] OR Death OR Stroke[MeSH Terms] OR Stroke OR Fatigue [MeSH Terms] OR Fatigue OR Pain[MeSH Terms] OR Pain OR Stiffness)

Appendice 5

((("Migraine Disorders"[MeSH Terms] OR "Migraine Disorders" OR "Migraine Disorder" OR migraine OR migraines OR MH OR "Tension-Type Headache"[MeSH Terms] OR "Tension-Type Headache" OR "Tension-Type Headaches" OR TTH OR "cervicogenic headache" OR "cervicogenic headaches" OR CeH OR CGH)) AND ((Rehabilitation[MeSH Terms]OR Reabilitation OR "Physical Therapy modalities"[MeSH Terms] OR "Physical Therapy modalities" OR "Musculoskeletal Manipulations"[MeSH Terms] OR "Musculoskeletal Manipulations" OR "manual therapy" OR "Spinal Manipulative Therapy" OR "Spinal Manipulation" OR "Exercise therapy"[MeSH Terms] OR "Exercise therapy" OR "Muscle Stretching Exercises"[MeSH Terms] OR "Muscle Stretching Exercises" OR stretching OR "Soft Tissue Techniques" OR "Myofascial Treatment" OR "Trigger Point Treatment" OR "Connective tissue manipulation" OR "Neural mobilization" OR "Suboccipital soft tissue inhibition" OR "therapeutic exercise" OR mobilization OR mobilizations OR "Myofascial release" OR "Myofascial trigger point" OR "Cervical traction" OR "Muscle energy" OR massage OR "Pressure Release" OR "Postural Correction" OR Education[MeSH Terms] OR Education) NOT ("Drug Therapy"[MeSH Terms] OR "Drug Therapy" OR "Psychological Techniques"[MeSH Terms] OR "Psychological Techniques"))

Appendice 6

((("Migraine Disorders"[MeSH Terms] OR "Migraine Disorders" OR "Migraine Disorder" OR migraine OR migraines OR MH OR "Tension-Type Headache"[MeSH Terms] OR "Tension-Type Headache" OR "Tension-Type Headaches" OR TTH OR "cervicogenic headache" OR "cervicogenic headaches" OR CeH OR CGH) NOT ("Post Traumatic Headache"[MeSH Terms] OR "Post Traumatic Headache" OR "Post Traumatic Headaches" OR "migraine with aura"[MeSH Terms] OR "Migraine with aura")) AND ((Rehabilitation[MeSH Terms]OR Reabilitation OR "Physical Therapy modalities"[MeSH Terms] OR "Physical Therapy modalities" OR "Musculoskeletal Manipulations"[MeSH Terms] OR "Musculoskeletal Manipulations" OR "manual therapy" OR "Spinal Manipulative Therapy" OR "Spinal Manipulation" OR "Exercise therapy"[MeSH Terms] OR "Exercise therapy" OR "Muscle Stretching Exercises"[MeSH Terms] OR "Muscle Stretching Exercises" OR stretching OR "Soft Tissue Techniques" OR "Myofascial Treatment" OR "Trigger Point Treatment" OR "Connective tissue manipulation" OR "Neural mobilization" OR "Suboccipital soft tissue inhibition" OR "therapeutic exercise" OR mobilization OR mobilizations OR "Myofascial release" OR "Myofascial trigger point" OR "Cervical traction" OR "Muscle energy" OR massage OR "Pressure Release" OR "Postural Correction" OR Education[MeSH Terms] OR Education) NOT ("Drug Therapy"[MeSH Terms] OR "Drug Therapy" OR "Psychological Techniques"[MeSH Terms] OR "Psychological Techniques")) AND ("Adverse Event" OR "Side Effects" OR "Adverse Effects"[MeSH Terms] OR "Adverse Reaction" OR"Cervical Artery Dissection" OR "Undesirable effect" OR "Undesirable event"

OR "Undesirable Outcome" OR "Undesirable Symptoms" OR Death[MeSH Terms] OR Death OR Stroke[MeSH Terms] OR Stroke OR Fatigue [MeSH Terms] OR Fatigue OR Pain[MeSH Terms] OR Pain OR Stiffness) Filters: Clinical Trials, Observational Study, Humans

Appendice 7

"Migraine Disorders" OR "Migraine Disorder" OR migraine OR migraines OR MH in Title Abstract Keyword AND Rehabilitation OR "Physical Therapy modalities" OR "Musculoskeletal Manipulations" OR "manual therapy" OR "Spinal Manipulative Therapy" OR "Spinal Manipulation" OR "Exercise therapy" OR "Muscle Stretching Exercises" OR "Muscle Stretching Exercises" OR stretching OR "Soft Tissue Techniques" OR "Myofascial Treatment" OR "Trigger Point Treatment" OR "Connective tissue manipulation" OR "Neural mobilization" OR "Suboccipital soft tissue inhibition" OR "therapeutic exercise" OR mobilization OR mobilization OR "Myofascial release" OR "Myofascial trigger point" OR "Cervical traction" OR "Muscle energy" OR massage OR "Pressure Release" OR "Postural Correction" OR Education in Title Abstract Keyword AND "Adverse Event" OR "Side Effects" OR "Adverse Effects" OR "Adverse Reaction" OR "Cervical Artery Dissection" OR "Undesirable effect" OR "Undesirable event" OR "Undesirable Outcome" OR "Undesirable Symptoms" OR Death OR Stroke OR Fatigue OR Pain OR Stiffness

Appendice 8

"Tension-Type Headache" OR "Tension-Type Headaches" in Title Abstract Keyword AND Rehabilitation OR "Physical Therapy modalities" OR "Musculoskeletal Manipulations" OR "manual therapy" OR "Spinal Manipulative Therapy" OR "Spinal Manipulation" OR "Exercise therapy" OR "Muscle Stretching Exercises" OR "Muscle Stretching Exercises" OR stretching OR "Soft Tissue Techniques" OR "Myofascial Treatment" OR "Trigger Point Treatment" OR "Connective tissue manipulation" OR "Neural mobilization" OR "Suboccipital soft tissue inhibition" OR "therapeutic exercise" OR mobilization OR mobilization OR "Myofascial release" OR "Myofascial trigger point" OR "Cervical traction" OR "Muscle energy" OR massage OR "Pressure Release" OR "Postural Correction" OR Education in Title Abstract Keyword AND "Adverse Event" OR "Side Effects" OR "Adverse Effects" OR "Adverse Reaction" OR "Cervical Artery Dissection" OR "Undesirable effect" OR "Undesirable event" OR "Undesirable Outcome" OR "Undesirable Symptoms" OR Death OR Stroke OR Fatigue OR Pain OR Stiffness

Appendice 9

"cervicogenic headache" OR "cervicogenic headaches" OR CeH OR CGH in Title Abstract Keyword AND Rehabilitation OR "Physical Therapy modalities" OR "Musculoskeletal Manipulations" OR "manual therapy" OR "Spinal Manipulative Therapy" OR "Spinal Manipulation" OR "Exercise therapy" OR "Muscle Stretching Exercises" OR "Muscle Stretching Exercises" OR stretching OR "Soft Tissue Techniques" OR "Myofascial Treatment" OR "Trigger Point Treatment" OR "Connective tissue manipulation" OR "Neural mobilization" OR "Suboccipital soft tissue inhibition" OR "therapeutic exercise" OR mobilization OR mobilization OR "Myofascial release" OR "Myofascial trigger point" OR "Cervical traction" OR "Muscle energy" OR massage OR "Pressure Release" OR "Postural Correction" OR Education in Title Abstract Keyword AND "Adverse Event" OR "Side Effects" OR "Adverse Effects" OR "Adverse Reaction" OR "Cervical Artery Dissection" OR "Undesirable effect" OR "Undesirable event" OR "Undesirable Outcome" OR "Undesirable Symptoms" OR Death OR Stroke OR Fatigue OR Pain OR Stiffness.