



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. 2020/2021

Campus Universitario di Savona

ESERCIZIO NELL'EMICRANIA E TENSION-TYPE HEADACHE: UNA REVISIONE DELLA LETTERATURA

Candidato:

Dott. Francesco Siena

Relatore:

Dott. Stefano Vania, Bcs, OMPT

INDICE

ABSTRACT.....	4
1. BACKGROUND	
1.1. Classificazione delle Cefalee.....	5
1.1.1. Emicrania.....	6
1.1.2. Cefalea di Tipo Tensivo (TTH).....	6
1.2. Impatto delle Cefalee sulla Qualità della Vita della Persona.....	7
1.3. Associazione tra Esercizio, Emicrania, Cefalea di Tipo Tensivo e Impatto sulla Qualità della Vita della Persona.....	9
1.4. Obiettivo dello Studio.....	11
2. METODI	
2.1. Criteri di Eleggibilità.....	12
2.2. Fonti di Informazione.....	12
2.3. Ricerca.....	13
2.3.1 Stringhe di Ricerca	13
2.4. Valutazione del Rischio di Bias	15
2.5. Valutazione della Descrizione degli Interventi relativi all’Esercizio	16
3. RISULTATI	
3.1. Diagramma di Flusso dei Risultati	17
3.2. Tabella Sinottica dei Risultati	19
3.3. Analisi Qualitativa dei Risultati Inclusi	26
3.4. Analisi del Reporting degli Interventi Relativi all’Esercizio	28
4. DISCUSSIONE	
4.1. Discussione sul Reporting dell’Esercizio	31
4.2. Discussione dei Risultati	32
4.3. Discussione dei Punti di Forza e Limiti della Revisione Sistematica	36
5. CONCLUSIONI	37
6. BIBLIOGRAFIA	38

ABSTRACT

Background: La cefalea rappresenta uno dei disturbi più diffusi nella popolazione mondiale con un forte impatto sulla qualità della vita, sulla performance delle attività quotidiane della persone e con importanti ripercussioni socio-economiche. L'*International Headache Society (IHS)* suddivide le cefalee in due principali famiglie: primarie, in cui rientrano l'Emicrania e la Cefalea di Tipo Tensivo, e secondarie. La letteratura riporta differenti approcci terapeutici miranti al trattamento di tale disturbo; tra questi rientra l'esercizio terapeutico.

Obiettivi: Lo scopo della presente Revisione Sistematica è quello di indagare gli effetti dell'esercizio terapeutico nella gestione dei pazienti con Emicrania e Cefalea di Tipo Tensivo (TTH). Si andrà ad analizzare l'efficacia di tale intervento in tutti gli outcome della cefalea (intensità, durata, frequenza dei sintomi, qualità della vita della persona ecc.).

Materiali e Metodi: La ricerca è stata effettuata utilizzando le banche dati Pubmed, PEDro e Cochrane. Per la costruzione della stringa di ricerca è stato utilizzato l'acronimo PICO. Sono state incluse persone con diagnosi di MH o TTH secondo i criteri dell'IHS o di Sjaastad; sono stati selezionati tutti gli interventi che includevano l'esercizio terapeutico. Sono stati inclusi solo RCT in lingua inglese o italiana pubblicati prima di marzo 2022. L'esercizio è stato confrontato con tutti i possibili interventi/non interventi.

Risultati: La ricerca ha prodotto 1349 articoli. Sono stati selezionati 13 RCT seguendo il diagramma del CONSORT statement. La maggior parte degli articoli presentava un alto rischio di bias o “qualche dubbio” all’analisi qualitativa condotta secondo il ROB 2.0.

Conclusioni: Per soggetti emicranici è consigliato lo svolgimento di yoga ed esercizi aerobici ai fini di ridurre i sintomi cefalici (frequenza, durata, intensità) e migliorare la qualità della vita. Per pazienti affetti da TTH sembrano essere maggiormente efficaci esercizi di rilassamento, di rinforzo della muscolatura cranio-cervicale e del cingolo scapolare. L'esercizio fisico potrebbe essere considerato come un intervento clinicamente rilevante per la gestione di pazienti affetti da MH o TTH; tuttavia, la dubbia qualità metodologica e la scarsa aderenza nel reporting degli interventi relativi all'esercizio degli RCT inclusi non permettono di trarre conclusioni certe in merito un'adeguata posologia e programma di trattamento.

Key words: *tension type headache, migraine disorders, exercise, exercise therapy*

1. BACKGROUND

La cefalea rappresenta uno dei disturbi più diffusi nella popolazione; in Europa si registra una prevalenza superiore al 90% nel corso della vita e al 79% a un anno (emicrania stimata intorno al 35% e cefalea di tipo tensivo attestata al 38%). Il mal di testa influenza fortemente la vita sociale dell'individuo determinando, in alcuni casi, una restrizione alla partecipazione sociale e lavorativa con conseguente influenza negativa sulla qualità della vita della persona [1].

È stato osservato come un quarto delle persone con emicrania abbia riportato sintomi interictali, tra cui ansia nell'11% dei casi ed evitamento di attività quotidiane nel 15%. Tali sintomi erano correlati con frequenza e intensità degli attacchi di emicrania. È stato inoltre evidenziato come un terzo della popolazione europea affetta da cefalea, non sentendosi compresa, è riluttante nel parlare della propria condizione con familiari e amici (10%) o datori di lavoro e colleghi (12%) [2,3].

1.1. CLASSIFICAZIONE DELLE CEFALEE

La diagnosi dei vari tipi di cefalea è essenzialmente basata sulle loro caratteristiche cliniche. La terza edizione dell'*International Classification of Headache Disorders (ICHD)* elaborata dall'*International Headache Society (IHS)* [4] suddivide e classifica le cefalee in due gruppi principali:

- *Cefalee Primarie*: la famiglia delle cefalee primarie comprende l'emicrania, la cefalea di tipo tensivo (TTH) e le cefalee autonomico-trigeminali.
- *Cefalee Secondarie*: comprendono le cefalee attribuite a traumi, lesioni craniche/cervicali; a patologie vascolari craniche/cervicali; patologie intracraniche non vascolari; all'utilizzo di una sostanza o alla sua sospensione; a infezioni; a disturbi dell'omeostasi; a disturbi di cranio, collo, occhi, orecchie, naso, seni paranasali, denti, bocca o altre strutture faciali o cervicali; sono infine considerate le cefalee attribuite a disturbo psichiatrico [4].

1.1.1. Emicrania

L'emicrania è un disturbo céfalalgico primario disabilitante. Studi epidemiologici hanno evidenziato la sua grande prevalenza e impatto socio-economico e personale. Nel *Global Burden of Disease Study* del 2015, tale disturbo è stato classificato come terza causa di disabilità a livello mondiale sia negli uomini che nelle donne di età inferiore ai 50 anni [5].

L'emicrania è stata classificata in due tipi principali:

- *Emicrania senza aura*: sindrome clinica caratterizzata da céfalea con specifiche caratteristiche e segni associati.
- *Emicrania con aura*: caratterizzata principalmente da sintomi neurologici focali transitori che solitamente precedono o accompagnano la céfalea. Alcuni soggetti possono manifestare anche una fase prodromica (ore o giorni prima della céfalea) e/o una fase postdromica dopo la risoluzione della céfalea. I sintomi includono iperattività, ipoattività, depressione, desiderio di cibi particolari, sbadigli ripetuti, affaticamento e rigidità e/o dolore al collo.

Quando l'emicrania persiste per più di 15 giorni al mese per più di tre mesi e, in almeno 8 giorni/mese, presenta le caratteristiche tipiche, si parla di *emicrania cronica* [4].

1.1.2. Cefalea di Tipo Tensivo (TTH)

La céfalea di tipo tensivo è molto comune, con una prevalenza nella popolazione generale stimata dal 30 al 78%. È stata suddivisa in tre principali categorie:

- *Cefalea di tipo tensivo episodica sporadica*: interessa la quasi totalità della popolazione, ha generalmente un minimo impatto sull'individuo e nella maggior parte dei casi non richiede l'attenzione da parte di un medico.
- *Cefalea di tipo tensivo episodica frequente*: associata a disabilità e talvolta richiede l'utilizzo di farmaci costosi.
- *Cefalea di tipo tensivo cronica*: associata a forte disabilità e riduzione della qualità della vita [4].

1.2. IMPATTO DELLE CEFALEE SULLA QUALITÀ DELLA VITA DELLA PERSONA

È stato osservato come le cefalee possano influenzare in maniera significativa la qualità della vita della persona e i suoi rapporti sociali. L'emicrania, in particolare, è una delle malattie neurologiche più diffuse e invalidanti in tutto il mondo; gli attacchi possono essere debilitanti anche se sperimentati a frequenze relativamente basse. La prevenzione attuata tramite la modifica dei comportamenti dello stile di vita sembrerebbe essere una delle strategie più accessibili ed economiche per la persona. È stato tuttavia osservato che l'eccessiva enfasi sui comportamenti individuali che scatenano attacchi di emicrania può contribuire alla stigmatizzazione della patologia dando il falso messaggio che le persone che soffrono di emicrania soffrono a causa delle loro azioni. La convinzione di essere personalmente responsabili degli attacchi di cefalea è stata associata a disabilità correlata al mal di testa e ad un peggiore stato emotivo [31, 32]. Sono numerose le variazioni nello stile di vita che la persona mette volontariamente o involontariamente in atto a causa della cefalea. Molti cambiamenti nella dieta sembrano influenzare la frequenza degli attacchi di emicrania. L'adesione a diete con bassi indici glicemici, basso contenuto di lipidi o diete chetogeniche sembrano ridurre frequenza, gravità e durata degli attacchi di cefalea. Anche mantenere un programma alimentare coerente sembra essere rilevante per la persona; ridurre gli episodi di alimentazione insufficiente (saltare i pasti) ed eccessiva può contribuire a ridurre l'insorgenza dell'emicrania. Il ruolo di alimenti specifici come fattori scatenanti/trigger risulta ancora poco chiaro in letteratura. Sembrerebbe che l'astinenza a tali cibi possa ridurre frequenza, durata e gravità degli attacchi, tuttavia, l'evitamento come strategia primaria potrebbe determinare un aumento della sensibilità al fattore scatenante.

È stato inoltre osservato come le persone affette da emicrania siano maggiormente a rischio di evitare l'attività fisica poiché in numerosi casi è stato osservato l'esercizio come un possibile fattore scatenante l'attacco. Le recenti evidenze, tuttavia suggeriscono un'attività fisica di routine come profilassi dell'emicrania.

I disturbi del sonno sono piuttosto comuni negli individui con cefalea. Non è chiaro se tali disturbi siano la causa o la conseguenza di una maggiore frequenza di attacchi. Prove di alta qualità suggeriscono un collegamento tra qualità del sonno (ad esempio frammentazione, stanchezza, sonno eccessivo o agitato) con l'insorgenza dell'attacco di emicrania il giorno successivo. Il continuo coinvolgimento di comportamenti di coping comunemente utilizzati dalla persona per

far fronte agli attacchi acuti di mal di testa (sonnellini diurni in una stanza buia, assunzione di farmaci sedativi o contenenti caffeina) può determinare un'esacerbazione dei disturbi del sonno. Ad oggi la CBT-I è il trattamento di prima linea raccomandato per l'insonnia negli adulti e ha dimostrato di avere effetti benefici e clinicamente significativi sul sonno [31].

In uno studio condotto da Wöber et al. [33] (n=327 persone con emicrania) è emerso come lo stress fosse associato all'insorgenza di un attacco di emicrania nel giorno successivo. In un'analisi successiva è stato evidenziato come 10% dei soggetti presentasse stress emotivo, 8,6% stress correlato al lavoro e 5,8% stress generale. È stato anche dimostrato come la riduzione dello stress quotidiano sia correlato all'insorgenza dell'emicrania il giorno successivo (noto comunemente come "mal di testa lasciato dallo stress") [34].

Uno studio condotto dall'*'Eurolight Project* ha evidenziato la presenza di una forte correlazione tra ansia e, in misura minore, depressione con emicrania e cefalea di tipo tensivo. Queste relazioni sembravano accentuarsi con l'aumento della frequenza degli attacchi (≥ 15 giorni/mese). Lo studio in particolare mostrava come pazienti con emicrania avessero il 19% di probabilità di presentare comorbidità con ansia; del 9% con depressione [6].

Seppur soggettivo, un dato degno di nota è rappresentato dal fatto che su un campione di più di 6000 partecipanti l'11,8% di pazienti emicranici ha riportato una difficoltà nell'istruzione in età infantile e adolescenziale a causa del mal di testa con una perdita media di 4 giorni di scuola all'anno. Sono stati segnalati riduzioni dei guadagni lavorativi da parte del 5,9% della popolazione e problematiche sulle carriere lavorative nel 7,4% dei pazienti affetti da cefalea. È stata stimata una perdita media di 4 giorni l'anno e 10 giornate l'anno lavorate con una produttività ridotta. Un 2,1% degli intervistati ha accettato un lavoro più facile; mentre l'1,4% era in congedo per malattia a lungo termine [2,7].

Sono infine stati riportati anche importanti dati sull'impatto economico delle cefalee ed in particolare dell'emicrania. È stato osservato come i costi per l'emicrania cronica siano da tre a quattro volte superiori rispetto a quella episodica. Un recente studio Europeo ha evidenziato un costo medio di 746€/anno per l'emicrania episodica (in Italia 521€/anno) e di 2427€/anno per emicrania cronica (in Italia il dato si attesta intorno ai 2250€/anno) [8,9].

1.3. ASSOCIAZIONE TRA ESERCIZIO, EMICRANIA, CEFALEA DI TIPO TENSIVO E IMPATTO SULLA QUALITÀ DELLA VITA DELLA PERSONA

L'esercizio viene definito come l'insieme di movimenti corporei pianificati, strutturati e ripetitivi che vengono eseguiti per mantenere o migliorare la forma fisica [10]. È noto come l'esercizio possa essere utilizzato per la gestione del dolore cronico; inoltre è stato osservato come quest'ultimo migliori l'autostima che è associata all'alleviamento dei sintomi dell'emicrania [11, 12].

È importante considerare che esistono due diverse strategie di esercizio: aerobico ed esercizi locali mirati a specifici disturbi muscoloscheletrici del rachide cervicale. Questa differenziazione è clinicamente rilevante poiché gli esercizi aerobici potrebbero essere la miglior opzione terapeutica per pazienti affetti da emicrania; mentre gli esercizi specifici di rinforzo muscolare di collo/spalle potrebbero essere il miglior intervento per pazienti con TTH. Questa ipotesi si basa sulla presenza di un alterato output motorio della muscolatura cervicale con ridotta forza della muscolatura del collo e un'aumentata co-attivazione dei muscoli cervicali superficiali in pazienti con TTH. Tuttavia, va anche sottolineato come gli stessi impairments muscoloscheletrici siano stati riportati anche in pazienti che soffrivano di emicrania [14].

Di seguito verranno esposti i possibili effetti neurofisiologi attraverso i quali l'esercizio può determinare un miglioramento della sintomatologia nei pazienti affetti da emicrania e cefalea di tipo tensivo. Dopo l'esercizio la concentrazione nell'organismo di beta-endorfina aumenta in maniera significativa. La beta-endorfina è un oppioide endogeno prodotto dall'ipofisi e provoca analgesia legandosi ai recettori oppioidi pre e post sinaptici (recettori μ -oppioidi). Nel SNP sembra ridurre la sostanza P diminuendo così la trasmissione delle vie del dolore; mentre nel SNC agisce a livello pre-sinaptico per inibire il rilascio di acido γ -amminobutirrico (GABA); tutto ciò si traduce in un'eccessiva produzione di dopamina associata al piacere. A seguito di una sessione di esercizio sembrerebbero, inoltre, aumentare anche i livelli di un precursore cannabinoide chiamato ligando endocannabinoide anandamide (AEA) responsabile del fenomeno chiamato "sballo dei corridori" dove la persona è colta da un'improvvisa sensazione di euforia, analgesia e ansiolisi [12]. È stato osservato che nei pazienti con emicrania le concentrazioni di AEA sono significativamente inferiori rispetto ai controlli, contribuendo, forse, alla sensibilizzazione delle vie trigeminali e spinali [13].

Uno studio [15] ha evidenziato come la concentrazione sierica del peptide correlato al gene della calcitonina (*CGRP*), che ha un ruolo primario nella patogenesi dell'emicrania innescando vasodilatazione, degranulazione dei mastociti e infiammazione neurogena, può aumentare significativamente fino ad un 50% dopo un esercizio di resistenza a media distanza. Tale aumento è globalmente paragonabile a quello tipicamente osservato durante gli attacchi emicranici o di cefalea a grappolo. Nello studio sono state analizzate le concentrazioni pre e post corsa (mezza maratona) di *CGRP* nel sangue di 48 atleti, di cui 22 con emicrania. I risultati di tale articolo hanno sottolineato come l'aumento dei livelli di *CGRP* dipendesse in maniera significativa dall'intensità della corsa. Questi dati possono fornire importanti informazioni in ambito riabilitativo su una corretta posologia di esercizio; allenamenti ad alta intensità, infatti, potrebbero essere controproducenti ed essere direttamente correlati ad episodi di emicrania.

L'esercizio costituisce per la persona un importante trattamento non farmacologico utile come profilassi per l'emicrania e la cefalea di tipo-tensivo. Un numero crescente di comorbidità come depressione, ansia e obesità è stato associato ad emicrania. Pertanto, i trattamenti non farmacologici costituiscono un'importante opzione terapeutica per evitare l'interazione tra farmaci con relativi effetti avversi; va inoltre considerato come in letteratura sono anche riportati attacchi emicranici refrattari alle cure farmacologiche. L'esercizio è stato proposto come possibile intervento terapeutico anche nei paesi a basso e medio reddito; esso costituisce infatti un'importante trattamento che non costa nulla e che ha benefici generali per la salute della persona.

Seppur limitata, la ricerca scientifica dimostra come l'esercizio aerobico possa avere esiti positivi sulla vita della persona riducendo frequenza, durata e intensità della cefalea [11, 35]. L'esercizio aerobico si è dimostrato efficace nella regolazione del sonno, nella gestione del peso corporeo, nell'umore e nella funzione cardiovascolare migliorando la qualità di vita della persona ed eventuali comorbidità (obesità, ipertensione, apnea notturna, depressione e ansia). L'efficacia dell'esercizio potrebbe inoltre essere spiegata da un punto di vista psicologico e comportamentale; il paziente potrebbe infatti sviluppare una maggior *self-efficacy* e maggiori aspettative di *outcomes* risultanti dall'attività fisica. Pertanto, le persone che aderiscono all'esercizio possono diventare più capaci, sicure e competenti nel gestire la loro problematica [11, 12].

1.4. OBIETTIVO DELLO STUDIO

Lo scopo della presente revisione è quello di indagare l'efficacia dell'esercizio terapeutico nella gestione dei pazienti con Emicrania o Cefalea di Tipo Tensivo (TTH). Basandosi sulle ultime evidenze disponibili in letteratura e cercando di garantire il massimo rigore metodologico, si cercherà di indagare gli effetti di tale intervento su qualsiasi outcome della cefalea (qualità della vita della persona, durata degli attacchi, frequenza, intensità ecc.).

2. MATERIALI E METODI

La Revisione è stata eseguita seguendo il *PRISMA Statement* [16] per le revisioni sistematiche.

2.1. CRITERI DI ELEGGIBILITÀ

Criteri di Inclusione:

- Verranno inclusi nella presente Revisione unicamente RCT pubblicati in lingua inglese o italiana. La selezione degli articoli comprenderà gli studi analizzati durante il processo di ricerca intercorso tra Agosto 2021 e Marzo 2022.
- Popolazione adulta con diagnosi di emicrania (MH) o cefalea di tipo tensivo (TTH) secondo i criteri *IHS* o di Sjaastad.
- Studi che confrontano l'esercizio terapeutico (associato o meno ad altri interventi) con qualsiasi altro tipo trattamento/non trattamento.

Criteri di Esclusione:

- Studi non RCT.
- Studi non pubblicati in lingua inglese o italiana.
- Studi con full text non reperibile.
- Studi che includono soggetti con presenza di *red flags* o cefalea di altra origine.
- Studi in cui non veniva proposto come intervento l'esercizio terapeutico.

2.2. FONTI DI INFORMAZIONE

La ricerca e la selezione degli articoli è stata eseguita nel periodo intercorso tra Agosto 2021 e Marzo 2022 nelle seguenti banche dati elettroniche: PubMed, PEDro, The Cochrane Library. I termini utilizzati per la costruzione delle stringhe di ricerca sono i seguenti: "*tension type headache*", "*TTH*", "*migraine disorders*", "*migraine*", "*MH*", "*exercise*", "*exercise training*", "*aerobic exercise*", "*physical exercise*", "*exercise movement technique*", "*active exercise*", "*exercise therapy*", "*rehabilitation exercise*", "*muscle stretching exercise*", "*endurance training*", "*strength training*", "*aerobic training*", "*treadmil training*", "*biofeedback training*", "*plyometric exercise*", "*isometric exercise*", "*resistance training*".

Nella costruzione delle stringhe di ricerca sono inoltre stati utilizzati, quando possibile, i termini MeSH (*Medical Subject Headings*) e sono state effettuate combinazioni tramite l'utilizzo degli operatori booleani "AND" e "OR".

2.3. RICERCA

La ricerca effettuata secondo l'acronimo PICO comprende:

Population	Popolazione adulta con diagnosi di emicrania o cefalea di tipo tensivo secondi i criteri IHS o di Sjaastad.
Intervention	Esercizio terapeutico associato o meno ad altri interventi
Control	Qualsiasi tipo di intervento/non intervento
Outcome	Non definiti per evitare di rendere la stringa troppo "specificata", in quanto lo scopo della ricerca è indagare l'efficacia dell'esercizio terapeutico in tutti gli outcome della cefalea (intensità, frequenza, durata degli attacchi, qualità della vita della persona ecc.)

2.3.1. Stringhe di Ricerca

La stringa di ricerca avanzata utilizzata su PubMed è la seguente:

```
((((((("tension type headache"[MeSH Terms]) OR ("tension type headache"[Title/Abstract]))  
OR ("TTH"[Title/Abstract])) OR ("migraine disorders"[MeSH Terms])) OR ("migraine  
disorder*"[Title/Abstract])) OR ("migraine"[Title/Abstract])) OR ("MH"[Title/Abstract])) AND  
((((((((((((("exercise"[MeSH Terms]) OR ("exercise"[Title/Abstract])) OR ("exercise  
training"[Title/Abstract])) OR ("aerobic exercise"[Title/Abstract])) OR ("physical  
exercise"[Title/Abstract])) OR ("exercise movement technique*"[Title/Abstract])) OR  
("active exercise"[Title/Abstract])) OR ("exercise therapy"[MeSH Terms])) OR ("exercise  
therapy"[Title/Abstract])) OR ("rehabilitation exercise"[Title/Abstract])) OR ("muscle  
stretching exercise"[Title/Abstract])) OR ("motor control exercise"[Title/Abstract])) OR  
("endurance training"[Title/Abstract])) OR ("aerobic training"[Title/Abstract])) OR  
("biofeedback training"[Title/Abstract])) OR ("plyometric exercise"[Title/Abstract])) OR  
("isometric exercise"[Title/Abstract])) OR ("resistance training"[Title/Abstract]))
```

La stringa di ricerca avanzata utilizzata su Cochrane è la seguente:

ID Search Hits

- #1 MeSH descriptor: [Tension-Type Headache] explode all trees
- #2 ("tension type headache"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #3 ("TTH"):ti,ab,kw
- #4 MeSH descriptor: [Migraine Disorders] explode all trees
- #5 ("migraine disorders"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #6 ("migraine"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #7 ("MH"):ti,ab,kw
- #8 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7
- #9 MeSH descriptor: [Exercise] explode all trees
- #10 ("exercise"):ti,ab,kw
- #11 ("exercise training"):ti,ab,kw
- #12 ("physical exercise"):ti,ab,kw
- #13 ("exercise movement techniques"):ti,ab,kw
- #14 ("active exercise"):ti,ab,kw
- #15 MeSH descriptor: [Exercise Therapy] explode all trees
- #16 ("exercise therapy"):ti,ab,kw
- #17 ("Exercise Training"):ti,ab,kw
- #18 ("Aerobic Exercise"):ti,ab,kw
- #19 ("rehabilitation exercise"):ti,ab,kw
- #20 ("muscle stretching exercise"):ti,ab,kw
- #21 ("endurance training"):ti,ab,kw
- #22 ("motor control exercise"):ti,ab,kw

#23 ("aerobic training"):ti,ab,kw
#24 ("biofeedback training"):ti,ab,kw
#25 ("plyometric exercise"):ti,ab,kw
#26 ("isometric exercise"):ti,ab,kw
#27 ("resistance training"):ti,ab,kw
#28 #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 #24 OR #25 OR #26 OR #27
#29 #8 AND #28

Le stringhe di ricerca utilizzate su PEDro sono le seguenti:

- Migraine *training
- Tension type headache *training

2.4. VALUTAZIONE DEL RISCHIO DI BIAS

La valutazione del rischio di bias degli studi inclusi nella Revisione è stata effettuata tramite l'utilizzo “*The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials*” (RoB 2) [17].

Per ciascuno degli *item* del *RoB* è stata assegnata la seguente valutazione:

- Basso rischio di bias (“*low risk of bias*”): lo studio è ritenuto a basso rischio di bias per tutti i domini valutati.
- Alto rischio di bias (“*high risk of bias*”): lo studio è ritenuto ad alto rischio di bias in almeno un dominio valutato.

O

Si ritiene che lo studio presenti alcuni dubbi per più domini in un modo che riduce sostanzialmente la fiducia nel risultato.

- Alcuni dubbi (“*some concerns*”): si ritiene che lo studio sollevi alcune preoccupazioni in almeno un dominio valutato, ma non sia ad alto rischio di bias per nessun dominio.

2.5. VALUTAZIONE DELLA DESCRIZIONE DEGLI INTERVENTI RELATIVI ALL’ESERCIZIO

L’esercizio è efficace nella prevenzione e nella gestione di condizioni di salute acute e croniche. Tuttavia, negli studi la descrizione degli interventi relativi all’esercizio è spesso sub-ottimale, lasciando ai lettori incertezza circa il contenuto di programmi efficaci. Per affrontare questo problema è stato sviluppato il Consensus on Exercise Reporting Template (CERT), un modello a 16 *item* approvato a livello internazionale [36].

La valutazione sulla descrizione degli interventi relativi all’esercizio per ogni studio incluso nella Revisione è stata eseguita attraverso tale strumento (CERT).

3. RISULTATI

3.1. DIAGRAMMA DI FLUSSO DEI RISULTATI

Complessivamente sono stati inclusi nella Revisione 13 *full-texts* di 13 RCT.

Nella ricerca all'interno delle tre banche dati consultate sono stati rinvenuti 1349 record (Pubmed= 866; PEDro= 142; Cochrane= 341).

Successivamente sono stati rimossi 236 duplicati. 1113 articoli sono stati selezionati per lo screening: 1059 sono stati esclusi a seguito di lettura del titolo e 31 record sono stati esclusi a seguito della lettura dell'*abstract*.

23 articoli *full-texts* sono stati valutati per l'eleggibilità. Dei 23 record analizzati, 10 articoli sono stati esclusi in quanto non rispecchiavano i criteri di inclusione:

- Irreperibilità del full-text
- Criteri di selezione dei partecipanti: nella maggior parte degli studi esclusi non erano riportati i criteri con cui veniva effettuata la diagnosi di emicrania o cefalea di tipo tensivo; uno studio RCT includeva tra i partecipanti anche persone che non presentavano cefalea.

Pertanto, al termine della selezione sono stati inclusi i 13 articoli *full text* che rispettavano i criteri di eleggibilità. Di seguito sono esposti i dettagli del diagramma di flusso dei risultati.

Identificazione

n° di record identificati mediante ricerca nelle banche dati: 1349

- Pubmed: 866
- PEDro: 142
- Cochrane: 341

n° di ulteriori record identificati attraverso altre fonti: 0

Screening

n° di record dopo eliminazione dei duplicati:
1113

n° di record sottoposti a screening:
1113

n° di record esclusi dopo lettura titolo: 1059
n° di record esclusi dopo la lettura dell'abstract: 31

Eleggibilità

n° di articoli full-text valutati per l'eleggibilità:
23

n° di articoli full-text esclusi: 10

- Irreperibilità del full-text
- Selezione dei partecipanti (diagnosi di MH o TTH non in accordo con i criteri IHS o di Sjaastad o non specificata; inclusione di partecipanti senza cefalea)

Inclusione

n° di studi inclusi nella sintesi qualitativa:
13

3.2. TABELLA SINOTTICA DEI RISULTATI

STUDIO	PARTECIPANTI	INTERVENTO	OUTCOME	RISULTATI
"Efficacy of physiotherapy including a craniocervical training programme for tension-type headache; a randomized clinical trial" H van Ettekoven et al. 2006 [18]	81 pazienti con cefalea di tipo tensivo secondo i criteri IHS sono stati divisi in due gruppi: -Gruppo programma di allenamento craniocervicale (CTP) (n=39) -età: 48.3 -% femminile: 79.5 -Frequenza (g/sett): 5.49 -SF-36, PCS: 46.45 - SF-36, MCS: 49.87 -MHLC, interno: 22.26 -MHLC, esterno: 26.33 -Gruppo di controllo (n=42) -età: 43.4 -% femminile: 83.3 -Frequenza (g/sett): 4.86 -SF-36, PCS: 41.71 - SF-36, MCS: 40.85 -MHLC, interno: 21.45 -MHLC, esterno: 25.43	Entrambi i gruppi hanno svolto 6 settimane di fisioterapia (massaggio, tecniche di oscillazione con mobilizzazioni cervicali passive a bassa velocità e istruzioni sulla correzione posturale attraverso retrazione cervicale, estensione CTJ, retrazione spalle e estensione toracica). Il gruppo CBT ha anche svolto esercizi per i mm. craniocervicali con es. di resistenza a basso carico con utilizzo di un Thera-Band. Gli esercizi sono stati svolti dalla posizione seduta, leggera retrazione e adduzione scapolare. Ai partecipanti è stato chiesto una flessione craniocervicale lenta a vari ROM, con varie resistenze con varie velocità utilizzando contrazioni isometriche in varie posizioni. La durata del CTP nella sessione di trattamento non ha superato i 15 min. Durante il periodo di intervento, i partecipanti sono stati istruiti a praticare questo CTP a casa due volte al giorno per 10 minuti per sessione.	-Frequenza (diario delle cefalee) -Intensità (diario delle cefalee, NRS) -Durata (diario delle cefalee) -SF-36 -Locus of Control (MHLC) Le misure di outcome sono state valutate al basale, dopo il trattamento (6 settimane) e al follow-up dei 6 mesi. 1 pz nel gruppo sperimentale non ha ricevuto il trattamento. 2 drop out nel gruppo di controllo al follow-up.	Entrambi i gruppi hanno mostrato un significativo miglioramento per frequenza, durata e intensità del mal di testa subito dopo il trattamento, tuttavia, non è stata riscontrata una differenza significativa tra i gruppi. Al follow-up, il gruppo CTP differiva significativamente dal gruppo di controllo in termini di frequenza, intensità e durata del mal di testa ($P = 0,0001$, $P = 0,001$, $P = 0,011$). Vi è stata una riduzione fino al 40% dell'assunzione di farmaci all'interno di entrambi i gruppi (controllo $P = 0,001$; gruppo CTP $P = 0,0001$). Al follow-up, tuttavia, non è stata riscontrata alcuna riduzione significativa nell'assunzione di farmaci nel gruppo di controllo ($P = 0,081$); al contrario, il gruppo CTP ha mostrato una riduzione del 65% ($P = 0,0001$). L'analisi dei cambiamenti medi del locus of control della cefalea non ha rivelato differenze significative, né all'interno né tra i gruppi di trattamento.
"Chronic tension-type headache treated with acupuncture, physical training and relaxation training. Between-group differences" Söderberg et al. 2006 [19]	90 pz di età tra 18-65a con CTTH in accordo con i criteri IHS sono stati divisi in: -Gruppo agopuntura (n=30) -Genere m/f: 7/23 -Età media: 35.0 -Durata cefalea (anni): 10.0 -Drop out a 3 mesi: 3 -Drop out a 6 mesi: 13 -Gruppo di allenamento fisico (n=30) -Genere m/f: 7/23 -Età media: 35.0 -Durata cefalea (anni): 5.0 -Drop out a 3 mesi: 4 -Drop out a 6 mesi: 11 -Gruppo di esercizi di rilassamento (n=30) -Genere m/f: 3/27	7 fisioterapisti hanno trattato i pz in 3 diverse cliniche. -Gruppo agopuntura (n=30): aghi di $15 \times 0,25$ mm e 30 o $40 \times 0,30$ mm. I pz sono stati trattati 3 v/seduta di 30 min. I punti obbligatori erano GB 20, GB 14, LI 4 e ST 44; i punti opzionali erano PC 6, PC 7, SP 6, GB 34, ST 8, EX 2 ed EX 1. Il trattamento comprendeva 10-12 sessioni durante un periodo di 10-12 settimane. -Gruppo di allenamento fisico (n=30): i pazienti hanno eseguito 2 sessioni di formazione di 45min/sett. presso la clinica per 5sett. e un programma di formazione a	-Intensità della cefalea (VAS) -Frequenza (diario delle cefalee compilato 4 sett. prima del trattamento, dopo il trattamento e a 3 e 6 mesi dall'ultima seduta).	Il gruppo di rilassamento ha riportato un numero significativamente più alto di periodi senza cefalea ($P < 0,05$) e un numero significativamente più alto di giorni senza cefalea ($P < 0,01$) rispetto al gruppo di agopuntura subito dopo l'ultimo trattamento. Non ci sono state altre differenze significative di gruppo tra i gruppi di studio in nessun momento. Nel gruppo dell'agopuntura, l'intensità della cefalea era diminuita significativamente sia a 3 che 6 mesi dopo l'ultimo trattamento. La frequenza

	<ul style="list-style-type: none"> -Età media: 43.5 -Durata cefalea (anni): 10.0 -Drop out a 3 mesi: 4 -Drop out a 6 mesi: 11 	<p>casa 3v/sett. x 5sett. (TOT 25 sessioni). Ogni sessione di allenamento in clinica consisteva in 5 esercizi per mm di collo e spalle 3x35 (pausa 1-2 min. tra ogni es.). Ogni sessione è iniziata con 5-10 minuti di ciclismo ergometrico. Il programma di es. domiciliari consisteva in es. per collo e spalle 3x10 (pausa di 1-2min). Ogni sessione è iniziata con due esercizi di riscaldamento e si è conclusa con un esercizio di stretching.</p> <p>- Gruppo di esercizi di rilassamento (n=30): i pz hanno svolto tecniche di rilassamento autogeno e progressivo (descritti da Jacobson e Schultz), tecniche di respirazione, gestione dello stress come rilassarsi durante le ADL. I pz hanno eseguito 10 sessioni e sono stati forniti di un'audiocassetta per continuare in autogestione gli esercizi 1v/die.</p>		<p>della cefalea, tuttavia, non ha evidenziato una riduzione significativa. Nel gruppo di allenamento fisico, l'intensità del mal di testa è diminuita e i giorni senza mal di testa e i periodi senza mal di testa sono aumentati in modo significativo subito dopo l'ultimo trattamento e di nuovo al follow-up di 6 mesi rispetto al basale. Nel gruppo di allenamento di rilassamento, l'intensità del mal di testa è diminuita e i giorni senza mal di testa e i periodi senza cefalea sono aumentati subito dopo e a 3 e 6 mesi dopo l'ultimo trattamento.</p>
<p><i>"Effectiveness of Yoga Therapy in the Treatment of Migraine Without Aura: A Randomized Controlled Trial"</i></p> <p>P J John et al. 2007 [20]</p>	<p>Sono stati selezionati 72 pazienti con diagnosi di emicrania senza aura secondo i criteri IHS che sono successivamente stati assegnati a due gruppi:</p> <p>-Gruppo yoga (n=36)</p> <ul style="list-style-type: none"> -Età: 34.38 ± 8.74 -Genere m/f: 22/10 -Bilaterale/unilaterale: 18/14 -Peggioramento con attività (sempre/spesso): 26/6 -Durata (h): 6.94 ± 1.68 -Dolore: 7.32 ± 1.03 -Frequenza ultimo mese: 10.22 ± 2.59 -Drop out: 4 <p>-Gruppo di controllo (n=36)</p> <ul style="list-style-type: none"> -Età: 34.21 ± 9.66 -Genere m/f: 27/6 -Bilaterale/unilaterale: 24/9 -Peggioramento con attività (sempre/spesso): 27/6 -Durata (h): 6.06 ± 1.77 -Dolore: 7.62 ± 0.91 -Frequenza ultimo mese: 9.82 ± 2.31 -Drop out: 3 	<p>Il trattamento è durato 12 sett. e a tutti i pz è stato consentita l'assunzione di farmaci prescritta da neurologi per far fronte ad attacchi acuti.</p> <p>-Gruppo yoga: i pz sono stati istruiti ad eseguire gli esercizi nella fase prodromica dell'emicrania. Gli esercizi sono stati eseguiti 5g/sett. per la durata di 1h. Gli esercizi comprendevano posture yoga (es. di stretching per mm. del collo, spalle, schiena seguiti da es di rilassamento, rinforzo e flessibilità); respirazione e Pranyama (es. di respirazione consapevole e rilassamento); Kriya (esalazioni forzate).</p> <p>-Gruppo self-care: i pz sono stati contattati 1v/mese per 3 mesi per una sessione educativa sull'emicrania e hanno ricevuto dispense con informazioni su come evitare i fattori scatenanti e strategie di cura di sé.</p>	<p>Primary Outcome:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Frequenza (diario cefalee) -Dolore valutato con McGill Pain Questionnaire (MPQ) <p>Secondary Outcome:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Ansia e Depressione valutate con la Hospital Anxiety Depression Scale (HADS). <p>Outcome valutati al basale e dopo le 12 settimane di intervento.</p>	<p>Nel gruppo yoga si è registrato una riduzione statisticamente significativa di frequenza, intensità, durata degli attacchi, ansia e depressione ($P < .05$). Nel gruppo self-care c'è stato un aumento significativo di tutti i parametri ($P <.05$) ad eccezione della durata del dolore ($P > .05$). Confrontando i due gruppi si è riscontrata una significativa riduzione della frequenza degli attacchi, del punteggio HADS, dell'intensità del dolore della cefalea (tutti $P <.001$) a favore del gruppo yoga.</p>

<p><i>"Efficacy of Biofeedback in the Treatment of Migraine and Tension Type Headaches"</i></p> <p>Mullally et al. 2009 [21]</p>	<p>64 pz di età tra 18-55 anni con diagnosi di emicrania o TTH secondo i criteri IHS sono stati divisi in:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Gruppo Biofeedback (n=33) -Gruppo programma del dolore (n=31) 	<p>Tutti i partecipanti hanno partecipato ad un programma di 6 settimane di educazione riguardo il dolore e gestione della cefalea (tecniche di rilassamento).</p> <p>-Gruppo Biofeedback (n=33): hanno svolto 10 sessioni di 50min di training con feedback EMG sui mm. frontali e trapezi + registrazione temperatura dal III dito della mano dominante. Sono stati forniti feedback sia visivi che uditi.</p>	<ul style="list-style-type: none"> -Numero di cefalee -Gravità cefalea -Farmaci -Numero di visite mediche per il mal di testa <p>Gli outcome sono stati valutati attraverso un questionario. Sono state registrate le valutazioni al basale, a 3,6,9,12,24 e 36 mesi.</p>	<p>Per ciascuna delle 4 misure di outcome c'è una tendenza generale che mostra un miglioramento nel tempo (riduzione del numero e gravità delle cefalee, assunzione di farmaci e numero di visite), tuttavia non si sono riscontrate differenze significative tra i gruppi (valori P compresi tra > 0,1 e > 0,9).</p>
<p><i>"Effect of progressive muscular relaxation exercises versus transcutaneous electrical nerve stimulation on tension headache: A comparative study"</i></p> <p>Kumar et al. 2014 [22]</p>	<p>Sono stati selezionati 36 partecipanti con età tra 19-25 anni con diagnosi di TTH in accordo con i criteri IHS. I partecipanti sono stati divisi in:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Gruppo A che svolgeva esercizi di rilassamento muscolare progressivo (n=19). -Drop out: 4 -Genere m/f: 7/8 -Età: 21.2 ± 2.4 -Dolore: 6.4 ± 1.0 -Livello di stress (LASRS): 58.9 ± 3.3 -Gruppo B che svolgeva TENS (n=17). -Drop out: 2 -Genere m/f: 3/12 -Età: 19.9 ± 1.5 -Dolore: 6.8 ± 1.1 -Livello di stress (LASRS): 58.3 ± 3.8 	<p>-Gruppo A: es. di rilassamento muscolare progressivo di 4 gruppi muscolari in cui veniva effettuato uno stretching mantenuto per 5-7s (mm. dell'arto superiore, mm cervicali, mm del tronco in cui è stata richiesta una respirazione profonda e mm. degli arti inferiori). Dopo lo stretching è stato chiesto ai partecipanti di rilassarsi per 30-40s e notare eventuali differenze rispetto alle sensazioni provate. Ogni pz ha svolto una sessione di 15 min al giorno per 7 giorni.</p> <p>-Gruppo B: hanno ricevuto TENS (frequenza di 4Hz e una larghezza di impulso di 200ms). Gli elettrodi sono stati posizionati bilateralmente sulla testa o nella regione occipitale (nella sede del dolore). Ogni pz ha ricevuto una sessione di 15 min al giorno per 7 giorni.</p>	<p>Ogni paziente è stato valutato i giorni 1 e 7.</p> <ul style="list-style-type: none"> -Dolore (VAS) -Stress valutato con Lakaev Academic Stress Response Scale (LASRS) 	<p>Un confronto dei livelli di dolore pre e post trattamento ha rivelato una riduzione statisticamente significativa nel gruppo A ($p < 0,001$) ma nessuna riduzione significativa nel gruppo B ($p = 0,233$). Sia il Gruppo A che il Gruppo B hanno dimostrato una significativa riduzione del livello di stress ($p < 0,001$). Tuttavia, quando sono stati confrontati i cambiamenti nel punteggio del dolore tra i due gruppi, non è stata trovata alcuna differenza significativa ($p = 0,595$). Tale differenza è stata invece osservata nel cambiamento del punteggio relativo allo stress con una significativa differenza tra i gruppi, in favore del gruppo A che ha registrato una riduzione del livello di stress maggiore ($p = 0,002$).</p>
<p><i>"Amitriptyline and aerobic exercise or amitriptyline alone in the treatment of chronic migraine: a randomized comparative study"</i></p> <p>Santos-Santiago et al. 2014 [23]</p>	<p>60 pazienti con diagnosi di emicrania cronica secondo i criteri IHS e che non praticavano esercizi da almeno 3 mesi sono stati divisi in:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Gruppo Amitriptilina (n=30) -Età: 35 ± 8 -Genere (%) f:m: 88:12 -Esordio dell'emicrania (anni): 17 ± 10 -Drop out: 4 (x non uso corretto del farmaco o effetti avversi come sonnolenza). 	<p>Nella valutazione neurologica, i pazienti con uso eccessivo di farmaci sono stati istruiti a eseguire un washout di tutti i farmaci analgesici e una terapia abortiva con naprossene sodico 550 mg massimo due volte a settimana.</p> <p>L'amitriptilina veniva assunta da entrambi i gruppi (25mg/die). Il gruppo amitriptilina + esercizi ha svolto un programma di camminata veloce di 40 min all'aperto 3v/sett. per 12</p>	<ul style="list-style-type: none"> -Frequenza cefalea (g/mese) -Intensità <p>Valutati con diario delle cefalee</p> <ul style="list-style-type: none"> -Uso di farmaci analgesici -Indice di massa corporea -Beck Depression Inventory -Beck Anxiety Inventory <p>Gli outcome sono stati valutati al</p>	<p>Nei parametri valutati è stata osservata tra i due gruppi una significativa diminuzione della frequenza della cefalea ($p=0,001$), della durata degli attacchi di cefalea ($p=0,001$) dell'intensità moderata ($p=0,048$), dell'indice di massa corporea ($p=0,006$), del Beck Depression Inventory ($p=0,001$) e del punteggio Beck Anxiety Inventory ($p=0,001$). Tale diminuzione è risultata maggiore nel gruppo che ha svolto il trattamento con</p>

	<p>-Gruppo Amitriptilina + esercizio aerobico (n=30)</p> <ul style="list-style-type: none"> -Età: 31±9 -Genere (%) f:m: 79:21 -Esordio dell'emicrania (anni): 13±11 -Drop out: 6 (x non aderenza al trattamento) 	<p>settimane. Tutti i pazienti hanno ricevuto istruzioni scritte e ha svolto una sessione di formazione con un fisioterapista.</p>	<p>basale e alla fine del 3° mese.</p>	<p>amitriptilina ed esercizio aerobico.</p>
<p><i>"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"</i></p> <p>Bevilacqua-Grossi et al. 2016 [24]</p>	<p>Sono state selezionate 50 donne tra i 18-55 anni che soddisfacevano i criteri IHS per l'emicrania con frequenza di almeno 5 giorni/mese e dolore cervicale auto-referito per almeno 3 mesi.</p> <p>Suddivisione gruppi:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Gruppo fisioterapia + farmaci (n=25). -Età media 34a (20-54) -Anni di malattia 16 (2-40) -Frequenza mensile 16 (6-30) -Durata (h) 15 (7-24) -Drop out n=4 per mancanza di tempo e motivi personali. <ul style="list-style-type: none"> -Gruppo di controllo (n=25). -Età media 37a (20-54) -Anni di malattia 18 (6-30) -Frequenza mensile 18 (7-30) -Durata (h) 17 (7-24) -Drop out n=5 sostenendo gli effetti collaterali dei farmaci (sonnolenza, secchezza delle fauci e dimenticanza) e la mancanza di tempo per la valutazione post-trattamento. 	<p>Entrambi i gruppi hanno ricevuto farmaci per la profilassi (amitriptilina, topiramato) da un neurologo specializzato in cefalee e sono stati istruiti a non utilizzare altri farmaci. Sono state eseguite telefonate settimanali per incoraggiare i pz a completare il diario delle cefalee. Nel gruppo fisioterapia + farmaci sono state eseguite sessioni di fisioterapia 2v/sett. X 4 sett. In cui venivano eseguite:</p> <ul style="list-style-type: none"> -15 min di es. di respirazione diaframmatica in cui veniva istruito il pz ad abbassare le coste superiori in inspirazione -5 min di mobilizzazioni e trazioni cervicali -15 min di massoterapia e release miofasciale mm craniocervicali -6 min di pressure release per 90s su trigger points mm craniocervicali -Es di stretching passivo per 30s dei mm cervicali eseguito 3 volte per la flessione e rotazione cervicale associata a flessione omolaterale. 	<p>I due gruppi sono stati valutati da un esaminatore in cieco al basale e dopo il trattamento, che è stato eseguito tra 2 e 7 giorni dopo l'ultima sessione di fisioterapia. Solo la frequenza e l'intensità della cefalea sono state richieste al follow-up (3 mesi) tramite telefonate dallo stesso valutatore.</p> <p>Primary Outcome:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Frequenza emicrania (diario cefalee) <p>Secondary Outcome:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Intensità (diario cefalee con punteggio) -Percezione del cambiamento globale (PGIC). -Pressure pain threshold (misurata con dinamometro DDK-10a). -ROM cervicale 	<p>Entrambi i gruppi hanno mostrato significativi miglioramenti per la frequenza della cefalea dopo il trattamento. La riduzione della frequenza media nei pazienti nel gruppo di intervento era del 18% superiore a quella dei pazienti di controllo dopo il trattamento e del 12% durante il periodo di follow-up, ma questo effetto aggiuntivo non ha mostrato significatività statistica ($P>.05$). Non è stata riscontrata una differenza nell'intensità della cefalea tra i gruppi ($P> 0.5$). La rilevanza clinica attribuita ai risultati osservati nella frequenza dell'emicrania è stata riscontrata solo nel gruppo di intervento ($effect size=0.6$; differenza=-4,49) nel post trattamento. Dal basale al follow-up entrambi i gruppi hanno mostrato cambiamenti clinicamente rilevanti. Per l'intensità del dolore, solo i pazienti nel gruppo fisioterapia più farmaci hanno mostrato rilevanza clinica nel periodo post trattamento ($effect size=0.6$; differenza=-1,7). La soddisfazione per il trattamento e la percezione di cambiamento sono risultati superiori nel gruppo fisioterapia più farmaci ($P<.05$). Il gruppo di intervento ha anche mostrato un aumento della pressure pain threshold nei mm suboccipitali e trapezio ($P<.05$). Non sono state evidenziate significative differenze tra i gruppi per cambiamenti nel ROM cervicale.</p>

<p><i>"Exercise-Induced Change in Plasma IL-12p70 Is Linked to Migraine Prevention and Anxiolytic Effects in Treatment-Naïve Women: A Randomized Controlled Trial"</i></p> <p>Belitardo-Oliveira et al. 2017 [25]</p>	<p>20 partecipanti di età tra 20-50 anni con diagnosi di emicrania secondo i criteri IHS. I pz non hanno mai assunto farmaci per la profilassi della cefalea ed erano fisicamente inattivi (<1v/sett. negli ultimi 12 mesi). I pz sono stati divisi in:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Gruppo allenamento (n=10) -Età: 34.1 -Anni con MH: 16.6 -Frequenza (g/mese): 8.5 -GAD-7 score: 7.8 -Gruppo inattivo (n=10) -Età: 33.3 -Anni con MH: 16.4 -Frequenza (g/mese): 7.6 -GAD-7 score: 7.0 	<p>Gruppo allenamento (n=10): 30min di camminata su tapis roulant (+ 5min di riscaldamento e di defaticamento) eseguiti 3 v/sett. eseguite ad un'intensità corrispondente alla soglia ventilatoria. L'intervento è durato 12 settimane.</p> <p>Gruppo inattivo (n=10)</p>	<p>Primary Outcome: -Frequenza Secondary Outcome: -Concentrazioni plasmatiche di citochine nel punteggio GAD-7</p> <p>Entrambi gli outcome sono stati valutati al basale ed entro una settimana dal post intervento di 12 settimane.</p>	<p>Nel gruppo inattivo non si è riscontrato alcun cambiamento nel numero di giorni di emicrania ($p = 0,8$); mentre nel gruppo addestrato si è riscontrata una riduzione statisticamente significativa nella frequenza della cefalea ($-3,8$; $p = 0,001$). I punteggi GAD-7 si sono ridotti in maniera significativa nel gruppo che ha svolto esercizi ($-3,4$; $p=0,034$), non nel gruppo inattivo ($-2,4$; $p=0,3$).</p>
<p><i>"Effects of physical therapy and relaxation techniques on the parameters of pain in university students with tension-type headache: A randomised controlled clinical trial"</i></p> <p>Álvarez-Melcón et al. 2018 [26]</p>	<p>Sono stati selezionati 152 studenti di età tra i 18-25 anni con diagnosi di TTH in accordo con i criteri IHS. I partecipanti sono stati divisi in:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Gruppo sperimentale (n=76) -Età: 20.23 -Genere m/f: 26/50 -Frequenza (gg/mese): 12.96 -VAS: 5.82 -Durata (h/die): 6.35 -Uso analgesici (gg/mese): 7.43 -Gruppo di controllo (n=76) -Età: 20.62 -Genere m/f: 42/34 -Frequenza (gg/mese): 12.71 -VAS: 5.57 -Durata (h/die): 5.94 -Uso analgesici (gg/mese): 7.46 	<p>Gruppo di controllo (n=76): esercizi di training autogeno (AT) da eseguire 1v/giorno per 4 sett. da eseguire a casa.</p> <p>Gruppo sperimentale (n=76): esercizio di training autogeno + esercizi per mm. cervicali, scapolare e delle spalle da eseguire a domicilio. Gli esercizi prevedevano iniziali movimenti cervicali e delle spalle come warm-up; es. specifici di retrazione cervicale con e senza utilizzo di una resistenza (theraband) per riequilibrare la sinergia "flessori-estensori cervicali"; esercizi di stretching dei muscoli ipertonici (trapezio, SCOM, scaleni, suboccipitali e pettorali). I partecipanti sono stati educati sulla corretta ergonomia durante le attività quotidiane e di studio. I partecipanti dovevano svolgere 1 seduta di es. di rilassamento e 1 di fisioterapia al giorno per 4 sett.</p> <p>Durante i 3 mesi successivi alla valutazione post-trattamento, la frequenza delle sessioni domiciliari è stata ridotta a 3 volte a settimana per mantenere i risultati.</p>	<p>Primary Outcome: -Frequenza cefalea Secondary Outcome: -Intensità e durata del dolore -Assunzione di farmaci</p> <p>Gli outcome sono stati registrati attraverso l'utilizzo di un diario delle cefalee per un periodo di 4 sett. in 3 diversi momenti: baseline, post trattamento (4 sett.) e al follow-up dei 3 mesi successivi il trattamento.</p>	<p>Dopo l'intervento entrambi i gruppi hanno mostrato una riduzione statisticamente significativa per la frequenza e l'intensità della cefalea rispetto alla baseline ($P <.001$); non è stata riscontrata una differenza significativa tra i gruppi ($P = 0,06$). Al follow-up dei 3 mesi in entrambi i gruppi la frequenza della TTH e la sua intensità hanno continuato a ridursi; tuttavia, si sono riscontrate differenze statisticamente significative in favore del gruppo sperimentale ($P = .01$). Per quanto riguarda la durata della cefalea, in entrambi i gruppi si è registrata una riduzione statisticamente significativa sia nel post trattamento ($P <.001$) che al follow-up ($P = .024$) senza però evidenziare differenze tra i gruppi. È stata inoltre ottenuta una diminuzione del consumo di analgesici. Queste differenze intragruppo erano statisticamente significative in entrambi i gruppi di intervento in tutte le valutazioni ($P <.001$); tuttavia, le differenze tra gli interventi non erano statisticamente significative.</p>

<p><i>"Effects of different endurance exercise modalities on migraine days and cerebrovascular health in episodic migraineurs: A randomized controlled trial"</i></p> <p>Hanssen et al. 2018 [27]</p>	<p>Sono stati selezionati 45 pazienti con diagnosi di emicrania episodica senza aura in accordo con i criteri IHS. I partecipanti sono stati assegnati a tre gruppi:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Gruppo di allenamento ad intervalli ad alta intensità (HIT). -gender (m/f)= 3/10 -età 36.2 -MIDAS score: 21.4 -Drop out: 2 -Gruppo di allenamento aerobico continuo moderato (MCT) -gender (m/f)= 2/9 -età 37.0 -MIDAS score 24.0 -Drop out: 4 -Gruppo di controllo (CON) -gender (m/f)= 2/10 -età 37.3 -MIDAS score 16.3 -Drop out: 3 	<p>Gruppo HIT e MCT hanno svolto un programma di corsa su tapis roulant con riscaldamento di 400m, due esercizi di salto, defaticamento per 400m e esercizi di stretching.</p> <p>Gruppo MCT ha eseguito il programma con FC del 70% della FCmax per 45 min.</p> <p>Gruppo HIT ha eseguito il programma al 90-95% della FCmax. Ciascun intervallo è durato 4min, seguito da periodo di riposo attivo di 3min al 70% della FCmax. In totale sono state effettuate 24 sessioni di allenamento in un periodo di 12 settimane.</p>	<p>Primary Outcome:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Frequenza emicrania (diario delle cefalee che è stato compilato dalle 4 settimane prima dell'intervento e durante quest'ultimo). <p>Secondary outcome:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Analisi statica dei vasi retinici (analizzatore dei vasi retinici SVA-T) -Massima prova da sforzo condotta su un tapis roulant per determinare soglia anaerobica individuale del lattato (attraverso prelievi di sangue capillare prima del test, nelle pause tra ogni passaggio e una finale), FC max e il VO2max. 	<p>Non si sono riscontrate differenze significative tra i gruppi per la frequenza dell'emicrania ($P=0.12$), tuttavia si è verificata una riduzione più pronunciata nel gruppo HIT.</p> <p>Il rapporto tra diametro arteriolare-venulare (AVR) ha mostrato un incremento a maggiore a favore del gruppo HIT rispetto al gruppo MCT ($P=0.07$).</p> <p>Nell'analisi di interferenza basata sulla magnitudo, il gruppo HIT era vantaggioso per il 99% per il miglioramento della soglia del lattato rispetto al gruppo MCT, mentre MCT vs CON rappresentava il 78% di effetti benefici. I valori di VO2max hanno rivelato probabili effetti benefici a favore di HIT rispetto a CON (91%) e MCT (78%).</p>
<p><i>"The effects of aerobic exercise for persons with migraine and co-existing tension-type headache and neck pain. A randomized, controlled, clinical trial"</i></p> <p>Krøll et al. 2018 [28]</p>	<p>Sono stati selezionati 70 partecipanti con un minimo di 2 attacchi di emicrania, 1 giorni con TTH e un giorno di neck pain al mese (in accordo con i criteri IHS). Un totale di 18 partecipanti (10 dal gruppo di intervento, 8 dal controllo) si sono ritirati dallo studio dopo l'inclusione. I partecipanti sono stati divisi in:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Gruppo di esercizio (n=26) -Età media: 42 ± 10.9 -Genere f/m: 23/3 -Durata MH (anni): 20.4 -Durata TTH (anni): 17.8 -Durata NP (anni): 15.2 -Gruppo di controllo (n=26) -Età media: 36 ± 10.1 -Genere f/m: 23/3 -Durata MH (anni): 19.3 -Durata TTH (anni): 19.3 -Durata NP (anni): 15.6 	<p>Tutti i partecipanti hanno continuato la prescrizione di farmaci preventivi e acuti per la cefalea.</p> <p>Gruppo esercizio (n=26): si è allenato 3v/sett. per 3 mesi (una volta con fisioterapista e due volte a casa/palestra). È stato chiesto di allenarsi almeno 1v/sett. su una bici e almeno 1v/sett. cross-trainer o camminata a passo svelto (corsa come alternativa). Ogni allenamento è durato 45min e l'intensità è stata monitorata attraverso lo sforzo percepito (scala RPE). Ogni sessione prevedeva 10 min riscaldamento (11-13 RPE), 30 min di allenamento di resistenza (14-16 RPE) e 5 min di defaticamento (11-13 RPE).</p> <p>Gruppo di controllo (n=26): istruiti a continuare le loro attività quotidiane. Ogni 4 sett. ricevevano un'e-mail per invio del diario delle cefalee e del NP.</p>	<p>Primary Outcome:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Frequenza emicrania (diario cefalee) <p>Secondary Outcome:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Frequenza TTH e NP (diario cefalee) -Intensità e durata del dolore TTH e NP -Forma fisica (IPAQ) -Livello di attività fisica (IPAQ) -Benessere psicologico (WHO-5) -Capacità percepita di svolgere le attività quotidiane (Impact M-TTH-NP) <p>Gli outcome sono stati valutati al basale, al termine del trattamento (3 mesi) e al follow-up dei 6 mesi.</p>	<p>Non sono state riscontrate differenze significative tra i gruppi per la frequenza dell'emicrania dal basale alla fine del trattamento e al follow-up. All'interno del gruppo di esercizi si è comunque riscontrata una riduzione della frequenza della cefalea dal basale al termine del trattamento e al follow-up ($p = 0,005$). Al termine del trattamento il gruppo di esercizi ha mostrato una miglior forma fisica rispetto ai controlli ($p = 0,005$). I pz che hanno svolto esercizi hanno anche mostrato una riduzione del carico di emicrania, TTH e NP in termini di migliore capacità nella partecipazione alle attività quotidiane (faccende domestiche, lavoro/studio, attività fisiche). All'interno del gruppo di intervento la forma fisica ($p = 0,014$) e il benessere psicologico ($p < 0,001$) sono migliorati significativamente dal basale alla fine del trattamento.</p>

<p><i>"Efficacy of strength training on tension-type headache: A randomised controlled study"</i></p> <p>Madsen et al. 2018 [29]</p>	<p>Sono stati selezionati 60 pazienti di età tra 18-65 anni con diagnosi di TTH in accordo con i criteri IHS.</p> <p>Sono stati inclusi pz con TTH ≥ 8 giorni di cefalea al mese (FETTH, CTTH) e ≤ 3 giorni di emicrania al mese. I partecipanti sono stati divisi in:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Gruppo strength training ST (n=30). -Drop out: 7 -Età media: 32 anni -Genere m/f: 8/22 -Frequenza gg/mese: 19.6gg -Durata h/mese: 240h -NRS: 4.4 -Giorni con analgesici: 3.7gg -Gruppo di consigli ergonomici e correzione posturale EP (n=30). -Drop out: 9 -Età media: 35 anni -Genere m/f: 11/19 -Frequenza gg/mese: 17.5gg -Durata h/mese: 197h -NRS: 3.7 -Giorni con analgesici: 5.4gg 	<p>Durata intervento: 10 sett.</p> <p>-Gruppo ST: allenamento 3 v/sett. con la supervisione di un fisioterapista 1v/sett. per 2 sett. e successivamente 1v ogni 15gg. L'allenamento consisteva di 4 esercizi di rinforzo per le spalle isometrico, concentrico ed eccentrico con theraband (elevazione AS, elevazione cingolo scapolare, retrazione scapolare, abduzione orizzontale). Il carico è passato da 12 RM (intensità al 70%) a 8 RM (intensità all'80%). I pazienti hanno prima eseguito tre degli esercizi con due serie per esercizio e successivamente tre serie per esercizio, alternando i quattro esercizi.</p> <p>-Gruppo EP: i pz sono stati istruiti sulla correzione ergonomica e posturale. È stato chiesto loro di eseguire un esercizio di correzione della postura tre volte al giorno con dieci ripetizioni (correzione della lordosi lombare, spalle e collo dalla posizione seduta) con mantenimento della correzione per 4s. Il gruppo EP è stato visto due volte durante il periodo di dieci settimane e ha ricevuto una telefonata ogni due settimane.</p>	<p>Primary Outcome:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Frequenza -Durata dolore (h/die) <p>Secondary Outcome:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Intensità (NRS) -Assunzione dei farmaci <p>Gli outcome sono stati registrati attraverso un diario delle cefalee. Le valutazioni sono state condotte al basale e al follow-up di 19-22 settimane.</p>	<p>Nell'analisi intention-to-treat non si sono riscontrate differenze significative tra i gruppi.</p> <p>Nell'analisi per-protocol non sono state riscontrate differenze significative tra i gruppi a 19-22 sett. né per l'esito primario né per quello secondario. Nel gruppo ST alle settimane 19-22 di follow-up, si è verificata una riduzione media della frequenza da 19 giorni al basale (DS 9) a 17 giorni (DS 10) ($P = 0,041$), nonché una riduzione media della durata della cefalea da 252 h al basale (DS 153) a 227 h al follow-up (DS 166) ($P = 0,036$). Non sono state riscontrate differenze significative nell'intensità del mal di testa ($P = 0,231$) o nell'uso di analgesici ($P = 0,158$) rispetto al basale. L'intensità media del dolore riportata prima della sessione di allenamento era 2,81 (DS 2,32) non ha mostrato alcun cambiamento significativo immediatamente dopo l'allenamento dove era 2,89 (DS 2,26) ($P = 0,07$) o 2 h dopo l'allenamento dove era stimata per 2,96 (DS 2,33) ($P = 0,16$).</p>
<p><i>"Effectiveness of Progressive Muscle Relaxation and Deep Breathing Exercise on Pain, Disability, and Sleep Among Patients With Chronic Tension-Type Headache: A Randomized Control Trial"</i></p> <p>Gopichandran et al. 2021 [30]</p>	<p>Sono stati selezionati 169 pz con CTTH in accordo con i criteri IHS che sono stati suddivisi in:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Gruppo sperimentale (n=84) -età 44.21 ± 10.7 -rapporto m/f: 39/45 -punteggio medio gravità cefalea: $6,7 \pm 1,05$ -frequenza mensile: $19,44 \pm 1,56$ -durata media giornaliera cefalea (h): $8,77 \pm 1,63$ -HIT-6: $69,64 \pm 4,84$ -Media PSQI: $16,42 \pm 1,5$ -Gruppo di controllo (n=85) -età $46,167 \pm 11,12$ -rapporto m/f: 34/51 	<p>-Gruppo sperimentale (n=84) hanno eseguito esercizi di rilassamento muscolare progressivo (PMR) ed esercizi di respirazione profonda per 12 sett. 20min/giorno.</p> <p>-Gruppo di controllo (n=85) hanno ricevuto cure di routine standard (nessun intervento specifico).</p>	<p>-Dolore (Wong-Baker Faces Pain Scale)</p> <p>-Frequenza (diario delle cefalee)</p> <p>-Disabilità (HIT-6)</p> <p>-Qualità del sonno misurata attraverso la Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI).</p> <p>I pazienti sono stati valutati al basale. I pazienti sono stati contattati telefonicamente alle settimane 2,6,10 per il follow-up. Le valutazioni sono state ripetute alle settimane: 4,8,12.</p>	<p>Dopo 12 settimane in entrambi i gruppi gravità e frequenza della cefalea si erano significativamente ridotte rispetto al basale ($P < .001$). Il gruppo sperimentale ha riportato una gravità del mal di testa e una frequenza mensile significativamente inferiori rispetto al controllo a 4,8 e 12 settimane ($P < .001$). I pazienti nel gruppo sperimentale hanno riportato un punteggio HIT-6 significativamente inferiore rispetto ai controlli, seppur entrambi i gruppi abbiano riportato una disabilità significativamente ridotta</p>

	<p>- punteggio medio gravità cefalea: $6,52 \pm 1,2$ - frequenza mensile: 19.43 ± 1.18 - durata media giornaliera cefalea (h): $8,58 \pm 1,73$ - HIT-6: 69.69 ± 4.85 - Media PSQI: 16.07 ± 1.44</p>		<p>nelle 12 settimane ($P < .001$). La qualità del sonno era notevolmente migliorato in entrambi i gruppi a 12 settimane ($P < .001$). I pazienti nel gruppo sperimentale hanno riportato un punteggio PSQI significativamente più basso che indica un sonno migliore rispetto ai pazienti nel gruppo di controllo ($P < .001$). Una scarsa qualità del sonno è stata segnalata nel 48,8% dei pz nel gruppo sperimentale vs 97,6% dei controlli.</p>
--	--	--	--

3.3. ANALISI QUALITATIVA DEGLI STUDI INCLUSI

L’analisi qualitativa dei 13 studi inclusi nella Revisione è stata condotta attraverso l’utilizzo del ROB 2. Tutti gli studi, eccetto due [18, 21] sono stati considerati a basso rischio di bias per il processo di randomizzazione.

3 articoli [23, 27, 28] sono stati valutati ad alto rischio di bias per deviazioni dagli interventi previsti; 3 studi [20, 22, 25] con alcuni dubbi, mentre i restanti sono stati valutati come a basso rischio di bias.

Tutti gli articoli inclusi sono stati considerati a basso rischio di bias per mancanza di dati sull’esito.

3 studi [20, 22, 28] sono stati valutati ad alto rischio di bias per la misurazione del risultato; tutti gli altri sono stati valutati a basso rischio.

8 RCT [19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 27] sono stati valutati come “alcuni dubbi” nel bias per la selezione del risultato; i restanti 5 [18, 26, 28, 29, 30] sono stati esaminati e considerati a basso rischio di bias.

Nel complesso nell’overall bias sono stati considerati a basso rischio 4 RCT [18, 26, 29, 30], 4 articoli [19, 21, 24, 25] sono stati valutati come “alcuni dubbi” e i restanti 5 [20, 22, 23, 27, 28] sono stati considerati ad alto rischio di bias.

Di seguito sono riportati i grafici relativi al riepilogo del rischio di bias dei 13 studi inclusi nella Revisione. Per le tabelle complete di ogni singolo studio e commenti relativi ai vari item del ROB 2 si rimanda l’attenzione del lettore all’appendice.

<u>Study ID</u>	D1	D2	D3	D4	D5	Overall	
Bevilacqua-Grossi et al. 2016	+	+	+	+	!	!	
Gopichandran et al. 2021	+	+	+	+	+	+	
H van ettekoven et al. 2006	+	+	+	+	+	+	
Hannsen et al. 2018	+	-	+	+	!	-	
John et al. 2007	+	!	+	-	!	-	
Kroll et al. 2018	+	-	+	-	+	-	
Kumar et al. 2014	+	!	+	-	!	-	
Madsen et al. 2018	+	+	+	+	+	+	
Alvarez-Melcòn et al. 2018	+	+	+	+	+	+	
Mullally et al. 2009	!	+	+	+	!	!	
Belitardo-Oliveira et al. 2017	+	!	+	+	!	!	
Santos-Santiago et al. 2014	+	-	+	+	!	-	
Soderberg et al. 2006	!	+	+	+	!	!	

D1 Randomisation process
D2 Deviations from the intended interventions
D3 Missing outcome data
D4 Measurement of the outcome
D5 Selection of the reported result

Figura 1: Riepilogo del Rischio di Bias (ROB 2)

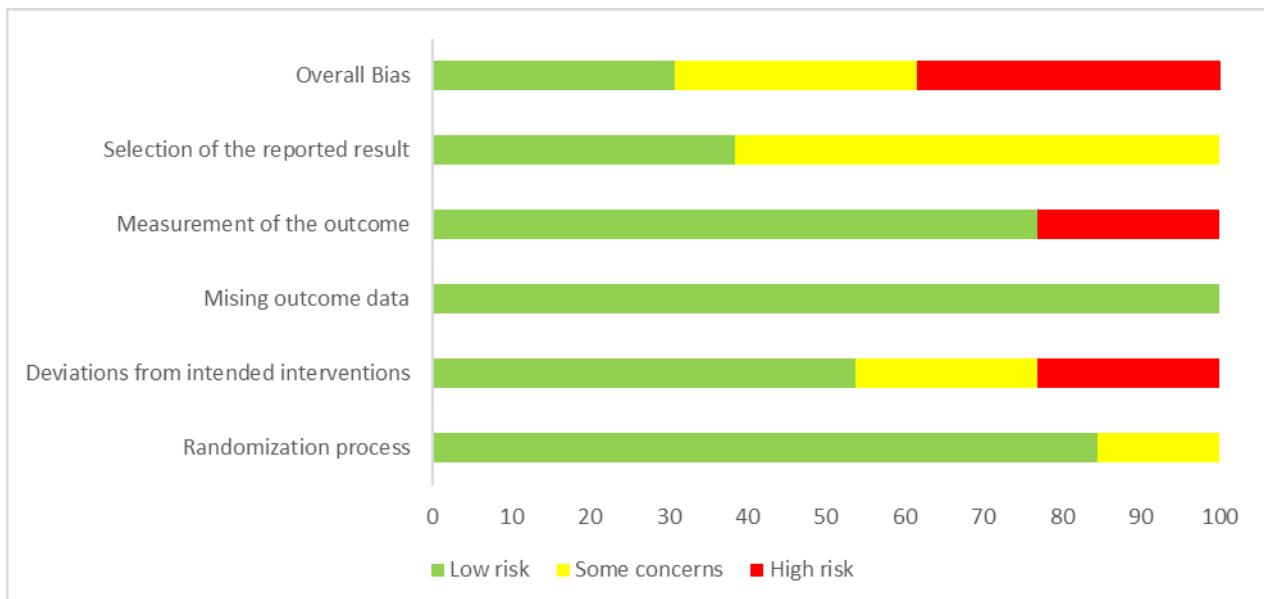


Figura 2: Analisi del Rischio di Bias (ROB 2)

3.4. ANALISI DEL REPORTING DEGLI INTERVENTI RELATIVI ALL’ESERCIZIO

Il CERT è progettato specificamente per il reporting di programmi di esercizio in tutti i disegni di studio valutativi per la ricerca concernente l’esercizio [36]. Di seguito sono riportati i 16 *item* del CERT:

- **Item 1:** Descrizione dettagliata del tipo di attrezzature utilizzate per l’esercizio (es. pesi, attrezzature per l’esercizio quali macchine, tapis-roulant, ciclo-ergometro etc.).
- **Item 2:** Descrizione dettagliata delle qualifiche/titoli, expertise di insegnamento e supervisione e/o training preparatorio svolto da chi eroga l’esercizio.
- **Item 3:** Descrivere se gli esercizi sono eseguiti individualmente o in gruppo.
- **Item 4:** Descrivere se gli esercizi sono eseguiti con o senza supervisione e come vengono erogati.
- **Item 5:** Descrizione dettagliata di come viene misurata e riportata l’aderenza al programma di esercizio
- **Item 6:** Descrizione dettagliata delle strategie motivazionali.
- **Item 7:**
 - **7a:** Descrizione dettagliata della/e regola/e decisionali per determinare la progressione dell’esercizio.
 - **7b:** Descrizione dettagliata di come è progredito il programma di esercizio
- **Item 8:** Descrizione dettagliata di ciascun esercizio per permetterne la replicazione (esempio fotografie, illustrazioni, video, app per smartphone, siti web, protocolli pubblicati, ecc).
- **Item 9:** Descrizione dettagliata di un qualsivoglia elemento del programma svolto al domicilio (es. altri esercizi, stretching, compiti funzionali, etc.).
- **Item 10:** Descrivere se sono presenti componenti dell’intervento diverse dall’esercizio (es. materiali informativi o per il training, educazione, terapia cognitivo-comportamentale, massaggio, ecc).
- **Item 11:** Descrivere il tipo e numero di eventi avversi che si sono verificati durante l’esercizio
- **Item 12:** Descrivere il setting in cui sono stati eseguiti gli esercizi.

- **Item 13:** Descrizione dettagliata dell'intervento riguardante l'esercizio che comprende, ma non si limita a, numero di ripetizioni, serie/sessioni, durata delle sessioni, durata del programma, etc.
- **Item 14:**
 - **14a:** Descrivere se gli esercizi sono generici (gli stessi per tutti) o personalizzati per il soggetto.
 - **14b:** Descrizione dettagliata di come gli esercizi vengono personalizzati per il soggetto
- **Item 15:** Descrivere la regola decisionale per determinare il livello di partenza da cui il soggetto inizia il programma di esercizio (quali principiante, intermedio, avanzato, ecc).
- **Item 16:**
 - **16a:** Descrivere come viene misurata/valutata l'aderenza o fedeltà all'intervento di esercizio.
 - **16b:** Descrivere in che misura l'intervento è stato erogato come pianificato.

Con l'intento di analizzare e discutere il reporting dell'esercizio nei vari RCT inclusi nella Revisione Sistematica si è deciso di applicare gli item del CERT ad ogni studio.

Autore e Anno	1	2	3	4	5	6	7a	7b	8	9	10	11	12	13	14a	14b	15	16a	16b	TOTALE
Bevilacqua-Grossi et al. 2018	V	V	V	V	V	V	X	X	V	V	V	V	X	V	V	/	X	V	V	14V
Gopichandran et al. 2021	X	X	V	V	V	V	X	X	X	X	V	X	V	X	V	/	X	V	V	9V
H van ettekoven et al. 2006	V	V	V	V	X	X	X	X	V	V	V	X	V	X	V	/	X	V	X	10V
Hannsen et al. 2018	V	V	V	V	X	X	V	V	V	V	X	V	V	V	V	V	V	V	X	15V
John et al. 2007	V	X	V	V	X	X	X	X	X	X	V	V	X	X	V	/	X	X	V	7V
Kroll et al. 2018	V	V	V	V	V	X	V	V	V	V	V	V	V	V	V	/	V	V	V	17V
Kumar et al. 2014	V	X	V	V	X	X	X	X	V	V	V	V	V	V	V	/	X	X	V	11V
Madsen et al. 2018	V	V	V	V	V	X	V	V	V	V	V	V	V	V	V	/	V	V	V	17V
Alvarez-Melcòn et al. 2018	V	V	V	V	X	X	X	X	V	X	V	X	V	X	V	/	X	X	V	9V
Mullally et al. 2009	X	V	V	X	X	X	X	X	X	V	V	V	V	X	X	X	X	V	V	6V
Belitardo-Oliveira et al. 2017	V	V	V	V	V	X	V	V	V	/	X	V	V	V	V	V	X	V	V	15V
Santos-Santiago et al. 2014	V	V	V	V	V	V	X	X	X	X	V	X	V	X	V	/	X	X	X	9V
Soderberg et al. 2006	V	V	V	V	X	X	V	V	X	V	V	X	V	V	V	/	X	X	V	12V
TOTALE	11V	10V	13V	12V	6V	3V	5V	5V	8V	8V	11V	8V	10V	7V	12V	2V	4V	6V	10V	

Figura 3: Applicazione del CERT ai vari RCT inclusi nella Revisione Sistematica

Nella tabella sono riportati:

- “V”: informazioni esplicitate per il relativo item della checklist
- “X”: informazioni non esplicitate per il relativo item della checklist
- “/”: item non applicabile. Nello specifico nella maggior parte degli RCT analizzati risulta non applicabile il dominio “14b” poiché i protocolli di intervento non prevedevano esercizi personalizzati per il soggetto. Lo studio condotto da *Belitardo-Oliverira et al.* 2017 [25] non prevedeva l’introduzione di altri esercizi da svolgere al domicilio (item 9).
- “TOTALE”: per ciascuno studio è stato riportato il totale degli item esplicitati in maniera coerente con quanto previsto dal CERT. È stata inoltre condotta un’analisi su ciascun dominio della checklist al fine di analizzare eventuali criticità riguardanti il reporting dell’esercizio nei vari articoli pubblicati in letteratura e inclusi nella Revisione.

4. DISCUSSIONE

4.1. DISCUSSIONE SUL REPORTING DELL'ESERCIZIO

Andando ad osservare ed analizzare la “Figura 3”, è interessante notare come ben N=5 (*John 2007, Mullally 2009, Santiago 2014, Álvarez-Melcón 2018, Gopichandran 2021*) dei 13 articoli inclusi nella Revisione presentino un punteggio totale <10 per il reporting dell'esercizio. Andando ad indagare il punteggio totale per ogni item si mette in evidenza come solo 6 studi (*H van ettekoven 2006, Söderberg 2006, John 2007, Mullally 2009, Kumar 2014, Álvarez-Melcón 2018, Hanssen 2018*) hanno descritto in maniera dettagliata come viene riportata l'aderenza al programma di esercizi, per cui i risultati potrebbero essere influenzati da una scarsa compliance al trattamento. Ben 10 RCT non hanno riportato descrizioni sulle strategie motivazionali adottate durante l'intervento. Un'importante criticità riscontrata durante l'applicazione della checklist ai vari articoli è dettata dalla mancanza di informazioni riguardanti le modalità decisionali per la posologia, la personalizzazione e la progressione dell'esercizio (item 7a, 7b, 14b, 15). Contrariamente a quanto si possa presupporre, effettuando un confronto tra le analisi del ROB 2 e i risultati dell'applicazione del CERT, si nota come gli RCT che presentano un alto rischio di bias non sempre presentano un basso punteggio nell'esplicazione delle informazioni riguardanti il programma di esercizio. Allo stesso modo, alcuni studi di buona qualità metodologica come quelli di *Gopichandran et al. 2021, H van ettekoven et al. 2006 e Álvarez-Melcón et al. 2018* hanno riportato poche informazioni riguardanti l'esercizio proposto come intervento terapeutico.

Study ID	Overall (ROB 2)	TOTALE
Bevílaqua-Grossi et al. 2016	!	14V
Gopichandran et al. 2021	+	9V
H van ettekoven et al. 2006	+	10V
Hannsen et al. 2018	-	15V
John et al. 2007	-	7V
Kroll et al. 2018	-	17V
Kumar et al. 2014	-	11V
Madsen et al. 2018	+	17V
Álvarez-Melcón et al. 2018	+	9V
Mullally et al. 2009	!	6V
Belitardo-Oliveira et al. 2017	!	15V
Santos-Santiago et al. 2014	-	9V
Söderberg et al. 2006	!	12V

Figura 4: Confronto e analisi dei risultati del CERT e ROB 2

4.2. DISCUSSIONE DEI RISULTATI

Tutti e 13 gli RCT inclusi nella Revisione hanno indagato almeno uno degli effetti dell'esercizio sulla riduzione dei sintomi cefalici quali: frequenza, durata e intensità degli attacchi. Tutti gli studi, ad eccezione di quelli condotti da *Söderberg 2006 e Kumar 2014* [19, 22], avevano come outcome primario la valutazione di un possibile cambiamento nella frequenza della cefalea. L'utilizzo del diario delle cefalee come strumento di misura ha permesso di evitare il rischio di incorrere in un recall bias (*H van ettekoven 2006, Söderberg 2006, John 2007, Santiago 2014, Bevilaqua-Grossi 2016, Belitardo-Oliveria 2017, Álvarez-Melcón 2018, Hanssen 2018, Krøll 2018, Madsen 2018, Gopichandran 2021*).

Un dato interessante è che la disabilità e lo svolgimento delle attività di vita quotidiane sono state indagate soltanto in 3 articoli (*H van ettekoven 2006, Kroll 2018, Gopichandran 2021*) e, facendo un confronto dei risultati, sono state valutate attraverso questionari differenti:

- SF-36: scala con elevata coerenza interna e buona affidabilità test-retest [37].
- Impact M-TTH-NP: strumento utile per la valutazione di soggetti con emicrania, TTH e NP coesistenti. Tuttavia, al fine di comprendere al meglio la complessità dei differenti casi clinici, si suggerisce l'integrazione di tale questionario con una valutazione del dolore, trigger della cefalea, fattori psicosociali e socioeconomici [38].
- HIT-6: scala con elevata consistenza interna [39].

Gli esercizi proposti differiscono tra i vari studi; sono stati proposti yoga, esercizi di rilassamento e respirazione, rinforzo dei muscoli craniocervicali e del cingolo scapolare, stretching, biofeedback e attività aerobica eseguita su cicloergometro, tapis roulant o all'aperto. Molto spesso il programma di esercizi era associato ad altri trattamenti (massaggi, mobilizzazioni cervicali, farmaci, educazione riguardo i meccanismi del dolore) per cui risulta difficile comprendere se i risultati ottenuti siano dovuti ad un intervento piuttosto che ad un altro o all'associazione di entrambi (*H van ettekoven 2006, John 2007, Mullally 2009, Bevilaqua-Grossi 2016, Álvarez-Melcón 2018, Kroll 2018, Madsen 2018*).

Negli RCT inclusi all'interno della Revisione Sistematica manca la presenza di gruppi di trattamento "sham" per cui risulta complesso comprendere la potenziale influenza di un effetto placebo dovuto all'intervento ricevuto.

Negli studi di *Bevilaqua-Grossi 2016* e *Belitardo-Oliveira 2017* in cui i gruppi di intervento hanno rispettivamente svolto fisioterapia + farmaci e allenamento aerobico si sono riscontrate differenze significative tra i gruppi con riduzione clinicamente rilevante nell'intensità del dolore [24] e riduzione nella frequenza della cefalea [25]. Questi risultati, tuttavia, potrebbero non essere applicabili a tutta la popolazione poiché ottenuti su un campione di sole donne.

La generalizzabilità dei risultati potrebbe essere limitata dalla presenza di un campione piccolo (*John 2007, Kumar 2014, Santiago 2014, Bevilaqua-Grossi 2016, Belitardo-Oliveira 2017*). Tali articoli non hanno infatti riportato e calcolato la numerosità campionaria per la selezione dei partecipanti (riferimento all'appendice: ROB2, paragrafo 5). Futuri studi dovrebbero quindi cercare di stabilire un adeguato numero di partecipanti basandosi su un calcolo del MCID della scala di valutazione utilizzata per la misurazione dell'outcome primario, al fine di poter indagare ed estendere i risultati degli effetti dell'esercizio all'intera popolazione.

Andando ad effettuare un'attenta analisi su quando sono state svolte le valutazioni e i follow-up delle misure di outcome dei vari articoli (riferimento "Tabella 1"), si ponga l'attenzione sulla mancanza di misurazioni effettuate sul lungo termine. Soltanto 2 studi (*H van Ettekoven 2006, Kroll 2018*) hanno riportato follow-up a medio termine (6 mesi) e uno solo (*Mullally 2009*) a lungo termine (12, 24 e 36 mesi). Nel complesso i risultati sul lungo termine sembrerebbero suggerire una riduzione significativa della frequenza, intensità e durata di emicrania e TTH a seguito di un programma di esercizi craniocervicali di 6 settimane associato a fisioterapia e a seguito di un programma di esercizi aerobici della durata di 12 settimane. I pazienti che hanno svolto attività aerobica hanno anche riportato un incremento nella partecipazione alle attività quotidiane (*Kroll 2018*). Tali RCT presentano, tuttavia, una scarsa qualità metodologica (*Krøll 2018*) e "qualche incertezza" (*Mullally 2009*) nell'analisi ROB 2, pertanto tali risultati non possono essere generalizzabili. Sono necessari quindi futuri studi che indaghino gli effetti dell'esercizio sui sintomi cefalici e sulla qualità della vita della persona nel lungo termine.

Tabella 1: Analisi sulle Tempistiche di Valutazioni e Follow up

Study ID	Valutazione e Follow up
H van Ettekoven et al.2006	6 sett. (dopo trattamento) 6 mesi
Söderberg et al. 2006	10-12 sett. (dopo trattamento) 6 mesi
P J John et al. 2007	3 mesi (dopo trattamento)
Mullally et al. 2009	3, 6, 9, 12, 24, 36 mesi
Kumar et al. 2014	1 sett. (dopo trattamento)
Santiago et al. 2014	3 mesi (dopo trattamento)
Bevilqua-Grossi et al. 2016	1 mese (dopo trattamento) 3 mesi (solo frequenza e intensità)
Belitardo-Oliveira et al. 2017	3 mesi (dopo trattamento)
Álvarez-Melcón et al. 2018	1 mese (dopo trattamento) 3 mesi
Hanssen et al. 2018	3 mesi (dopo trattamento)
Krøll et al. 2018	3 mesi (dopo trattamento) 6 mesi
Madsen et al. 2018	4, 8, 12 sett.
Gopichandran et al. 2021	19-22 sett.

Nel complesso per la cefalea di tipo tensivo sembrerebbero essere utili esercizi di rilassamento muscolare progressivo eseguiti quotidianamente. Tale programma ha determinato una riduzione dei livelli di stress (*Kumar 2014*) e dei sintomi cefalici: frequenza, intensità e durata degli attacchi (*Söderberg 2006, Kumar 2014, Gopichandran 2021*). Lo svolgimento di un programma di training autogeno e un programma di educazione sul dolore ha ridotto il numero delle cefalee mensili. Aggiungere rispettivamente a tali programmi esercizi di rinforzo per i muscoli scapolari e utilizzo di biofeedback sembrerebbe non determinare risultati significativamente superiori (*Mullally 2009, Álvarez-Melcón 2018*). In letteratura non è tuttavia presente un accordo relativo alla durata del programma di esercizi e non sono presenti dati relativi ad un possibile effetto dell'esercizio aerobico nel trattamento della TTH. Nell'analisi dei dati si nota come gli outcome primari, ovvero frequenza, intensità e durata della cefalea si siano ridotti nel breve termine (*H van ettekoven 2006, Söderberg 2006, Kumar 2014, Álvarez-Melcón 2018, Gopichandran 2021*) con mantenimento dei risultati nel medio termine (*H van ettekoven 2006, Söderberg 2006*). Solo nello studio condotto da *Madsen 2018* non si sono riscontrate differenze significative nel miglioramento dell'intensità della cefalea a 19-22 settimane nel gruppo che ha svolto esercizi di rinforzo della muscolatura cervicale e del cingolo scapolare.

Come riportato in “Tabella 1” non sono presenti informazioni riguardanti variazioni degli outcome primari nel lungo termine.

In accordo con i risultati della Revisione, eseguire Yoga quotidianamente, esercizio aerobico (camminate, su cicloergometro o tapis roulant) giornaliero sembrerebbe ridurre la frequenza, l’intensità e la durata degli attacchi di emicrania. Associare un programma di esercizi al trattamento farmacologico determina un calo dei sintomi cefalici, una maggior soddisfazione del paziente e un incremento della sua partecipazione nello svolgimento delle attività quotidiane (*John 2007, Mullally 2009, Santiago 2014, Bevilaqua-Grossi 2016, Krøll 2018*). Un solo studio con alto rischio di bias (*Hanssen 2018*) ha indagato l’efficacia dell’intensità dell’esercizio sull’emicrania. I risultati di tale articolo sembrano propendere a favore di attività aerobica eseguita ad alta intensità; tuttavia, non è possibile trarre conclusioni certe riguardo la superiorità di un intervento. Così come per la TTH, anche in questo caso non sono presenti in letteratura sufficienti indicazioni relative alla durata del programma di allenamento. L’esecuzione di Yoga, esercizi aerobici quotidiani associati ad un eventuale supporto farmacologico può determinare una riduzione di frequenza, durata e intensità degli attacchi emicranici nel breve termine (*John 2007, Santiago 2014, Belitardo-Oliveira 2017, Hanssen 2018, Kroll 2018*). Non sono state indagate le variazioni di tali outcome nel medio e lungo termine (riferimento “Tabella 1”).

I risultati del presente studio sono in accordo con quelli ottenuti da precedenti Revisioni Sistematiche [35, 40, 41, 42, 43]; in particolare *Gil-Martínez 2013, Lemmens 2019, La Touche 2020 e Varangot-Reille 2021* hanno riscontrato in pazienti emicranici un moderato effetto dell’ aerobica sulla frequenza e sull’intensità degli attacchi, ma non sull’ansia. Le revisioni di *Gil-Martínez 2013, Varangot-Reille 2021 e di Krøll 2021* hanno anche scoperto l’efficacia dell’allenamento della forza dei muscoli craniocervicali nella riduzione dell’intensità del dolore in pazienti con TTH. Gli autori (*Lemmens 2019, La Touche 2020 e Varangot-Reille 2021*) suggeriscono come una possibile riduzione dei giorni di emicrania sia correlata ad un migliore stato fisico generale e migliore qualità della vita della persona.

Nella revisione con metanalisi di *Varangot-Reille 2021* non è chiaro se l’esercizio terapeutico possa fornire un miglioramento della qualità della vita nel breve termine in pazienti con cefalea primaria. Allo stesso modo, nel presente studio un solo RCT (*Krøll 2018*) ha riportato una differenza significativa tra i gruppi in favore del gruppo di intervento (esercizio aerobico) per una migliore capacità nella partecipazione alle ADL (faccende domestiche, lavoro/studio, attività

fisiche) e miglior benessere psicologico. *La Touche 2020* ha riscontrato un ampio effetto dell'esercizio aerobico nel migliorare la qualità della vita in pazienti affetti da emicrania. *Gil-Martínez 2013* afferma come siano presenti forti evidenze di una riduzione della disabilità in persone con TTH a seguito di interventi di fisioterapia associata ad esercizi di rinforzo della muscolatura craniocervicale e delle spalle. Le misure di outcome erano differenti in ogni studio incluso nelle revisioni; quindi, l'eterogeneità rimane comunque un elemento da considerare in questi risultati. Un altro fattore da prendere in esame nella revisione di *Gil-Martínez 2013* è l'impossibilità di aver condotto una meta-analisi poiché in un gran numero di studi non erano presentati i dati statistici in modo chiaro o nel formato “richiesto” per la conduzione della meta-analisi.

In conclusione, sono quindi necessari futuri RCT di buona qualità metodologica che indaghino gli effetti delle differenti tipologie di esercizio sui sintomi cefalici e sulla qualità della vita delle persone affette da MH o TTH. Tali outcome dovrebbero essere valutati non solo nel breve e medio termine, ma sono essenziali follow-up più lunghi per poter indagare l'impatto dell'esercizio terapeutico nel lungo termine.

4.3. DISCUSSIONE DEI PUNTI DI FORZA E LIMITI DELLA REVISIONE SISTEMATICA

La Revisione Sistematica è caratterizzata dalla presenza di alcuni limiti e punti di forza; tra questi vi è sicuramente la decisione di inserire tra i criteri di inclusione nella formulazione dell'acronimo PICO una popolazione con diagnosi di cefalea (Emicrania o Cefalea di Tipo Tensivo) secondo i criteri stilati dall'IHS. Un altro punto di forza è rappresentato non solo dalla valutazione della qualità metodologica (ROB 2.0), ma anche dall'analisi del reporting dell'esercizio nei vari studi attraverso la checklist stilata dal CERT.

Tra i limiti del presente studio si sottolinea che la ricerca degli articoli non è avvenuta all'interno di tutte le banche dati disponibili online. Sono stati inseriti nella Revisione soltanto studi pubblicati in lingua inglese e italiana. Si evidenzia inoltre come la maggior parte degli studi inclusi e analizzati attraverso lo strumento ROB 2 presentino un alto rischio di bias o “qualche dubbio”. Gli articoli inclusi nella Revisione hanno proposto interventi eterogenei tra loro per cui risulta difficile interpretarne i risultati.

5. CONCLUSIONI

L'allenamento aerobico e lo Yoga eseguiti quotidianamente sembrano determinare una riduzione nella frequenza, durata e intensità degli attacchi emicranici nel breve termine. Associare un programma di allenamento ad un trattamento farmacologico sembra determinare una miglior soddisfazione del paziente con maggior partecipazione alle ADL, riduzione dei livelli di ansia e depressione. Non sono stati indagati gli effetti di esercizi aerobici in persone con TTH. Tuttavia, su tale tipologia di pazienti sembrano efficaci educazione, esercizi di respirazione profonda, rilassamento muscolare progressivo, di rinforzo dei muscoli craniocervicali e del cingolo scapolare.

La trasferibilità dei risultati sembra essere inficiata da numerose complicazioni riguardanti il rischio di bias e dalle procedure di reporting dell'esercizio presenti nei vari articoli inclusi nella revisione. In letteratura sono presenti pochi studi che riportano un'accurata descrizione di come vengono somministrati gli esercizi terapeutici. Futuri RCT dovrebbero quindi includere e tenere in considerazione i domini del CERT riportando non solo una più accurata descrizione degli esercizi proposti come intervento, ma cercando di personalizzare il trattamento sulla persona e sulle sue caratteristiche (aspettative, preferenze, strategie di coping, baseline, impairments e meccanismo prevalente di dolore).

BIBLIOGRAFIA

1. Steiner TJ, Stovner LJ, Katsarava Z, Lainez JM, Lampl C, Lantéri-Minet M et al. *The impact of headache in Europe: principal results of the Eurolight project.* J Headache Pain. 2014 May 21;15(1):31. doi: 10.1186/1129-2377-15-31.
2. Lampl C, Thomas H, Stovner LJ, Tassorelli C, Katsarava Z, Laínez JM et al. *Interictal burden attributable to episodic headache: findings from the Eurolight project.* J Headache Pain. 2016;17:9. doi: 10.1186/s10194-016-0599-8. Epub 2016 Feb 16. PMID: 26879832; PMCID: PMC4754227.
3. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) *The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition.* Cephalgia. 2018 Jan;38(1):1-211.
4. GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. *Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015.* Lancet 2016; 388: 1545–1602.
5. Kelman L. *The triggers or precipitants of the acute migraine attack.* Cephalgia. 2007 May;27(5):394-402.
6. Lampl C, Thomas H, Tassorelli C, Katsarava Z, Laínez JM, Lantéri-Minet M et al. *Headache, depression and anxiety: associations in the Eurolight project.* J Headache Pain. 2016;17:59.
7. Leonardi M, Raggi A. *A narrative review on the burden of migraine: when the burden is the impact on people's life.* J Headache Pain. 2019 Apr 25;20(1):41.
8. Berra E, Sances G, De Icco R, Avenali M, Berlangieri M, De Paoli et al. *Cost of chronic and episodic migraine. A pilot study from a tertiary headache Centre in northern Italy.* J Headache Pain. 2015;16:532.
9. Bloudek LM, Stokes M, Buse DC, Wilcox TK, Lipton RB, Goadsby PJ et al. *Cost of healthcare for patients with migraine in five European countries: results from the international burden of migraine study (IBMS)* J Headache Pain. 2012;13:361–378.
10. Irby MB, Bond DS, Lipton RB, Nicklas B, Houle TT, Penzien DB. *Aerobic Exercise for Reducing Migraine Burden: Mechanisms, Markers, and Models of Change Processes.* Headache. 2016 Feb;56(2):357-69. doi: 10.1111/head.12738. Epub 2015 Dec 8. PMID: 26643584; PMCID: PMC4813301.

11. Amin FM, Aristeidou S, Baraldi C, Czapinska-Ciepiela EK, Ariadni DD, Di Lenola D et al.; European Headache Federation School of Advanced Studies (EHF-SAS). *The association between migraine and physical exercise*. J Headache Pain. 2018 Sep 10;19(1):83. doi: 10.1186/s10194-018-0902-y. PMID: 30203180; PMCID: PMC6134860.
12. Sarchielli P, Pini LA, Coppola F, Rossi C, Baldi A, Mancini ML et al. (2007) *Endocannabinoids in chronic migraine: CSF findings suggest a system failure*. Neuropsychopharmacology 32:1384–1390
13. Fernández-de-Las-Peñas C, Florencio LL, Plaza-Manzano G, Arias-Buría JL. *Clinical Reasoning Behind Non-Pharmacological Interventions for the Management of Headaches: A Narrative Literature Review*. Int J Environ Res Public Health. 2020 Jun 9;17(11):4126. doi: 10.3390/ijerph17114126. PMID: 32527071; PMCID: PMC7312657.
14. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. *The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews*. BMJ 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71
15. Tarperi C, Sanchis-Gomar F, Montagnana M, Danese E, Salvagno GL, Gelati et al. *Effects of endurance exercise on serum concentration of calcitonin gene-related peptide (CGRP): a potential link between exercise intensity and headache*. Clin Chem Lab Med. 2020 Sep 25;58(10):1707-1712.
16. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. *The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews*. BMJ 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71
17. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I et al. *RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials*. BMJ 2019; 366: l4898.
18. van Ettekoven H, Lucas C. *Efficacy of physiotherapy including a craniocervical training programme for tension-type headache; a randomized clinical trial*. Cephalalgia. 2006 Aug;26(8):983-91. doi: 10.1111/j.1468-2982.2006.01163.x. PMID: 16886935.
19. Söderberg E, Carlsson J, Stener-Victorin E. *Chronic tension-type headache treated with acupuncture, physical training and relaxation training. Between-group differences*. Cephalalgia. 2006 Nov;26(11):1320-9. doi: 10.1111/j.1468-2982.2006.01209.x. PMID: 17059439.
20. John PJ, Sharma N, Sharma CM, Kankane A. *Effectiveness of yoga therapy in the treatment of migraine without aura: a randomized controlled trial*. Headache. 2007 May;47(5):654-61. doi: 10.1111/j.1526-4610.2007.00789.x. PMID: 17501846.

21. Mullally WJ, Hall K, Goldstein R. *Efficacy of biofeedback in the treatment of migraine and tension type headaches*. Pain Physician. 2009 Nov-Dec;12(6):1005-11. PMID: 19935987.
22. Sanjiv Kumar, Apurva Raje. *Effect of progressive muscular relaxation exercises versus transcutaneous electrical nerve stimulation on tension headache: A comparative study*. Hong Kong Physiotherapy Journal. Volume 32 Issue 2, 2014. Pages 86-91. ISSN 1013-7025.
23. Santiago MD, Carvalho Dde S, Gabbai AA, Pinto MM, Moutran AR, Villa TR. *Amitriptyline and aerobic exercise or amitriptyline alone in the treatment of chronic migraine: a randomized comparative study*. Arq Neuropsiquiatr. 2014 Nov;72(11):851-5. doi: 10.1590/0004-282x20140148. PMID: 25410451.
24. 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*. Arch Phys Med Rehabil. 2016 Jun;97(6):866-74. doi: 10.1016/j.apmr.2015.12.006. Epub 2015 Dec 21. PMID: 26718237.
25. Oliveira AB, Bachi ALL, Ribeiro RT, Mello MT, Vaisberg M, Peres MFP. *Exercise-Induced Change in Plasma IL-12p70 Is Linked to Migraine Prevention and Anxiolytic Effects in Treatment-Naïve Women: A Randomized Controlled Trial*. Neuroimmunomodulation. 2017;24(6):293-299. doi: 10.1159/000487141. Epub 2018 Mar 29. PMID: 29597198.
26. Álvarez-Melcón AC, Valero-Alcaide R, Atín-Arratibel MA, Melcón-Álvarez A, Beneit-Montesinos JV. *Effects of physical therapy and relaxation techniques on the parameters of pain in university students with tension-type headache: A randomised controlled clinical trial*. Neurologia (Engl Ed). 2018 May;33(4):233-243. English, Spanish. doi: 10.1016/j.nrl.2016.06.008. Epub 2016 Aug 1. PMID: 27491303.
27. Hanssen H, Minghetti A, Magon S, Rossmeissl A, Rasenack M, Papadopoulou A et al. *Effects of different endurance exercise modalities on migraine days and cerebrovascular health in episodic migraineurs: A randomized controlled trial*. Scand J Med Sci Sports. 2018 Mar;28(3):1103-1112. doi: 10.1111/sms.13023. Epub 2018 Jan 8. PMID: 29161767.
28. Krøll LS, Hammarlund CS, Linde M, Gard G, Jensen RH. *The effects of aerobic exercise for persons with migraine and co-existing tension-type headache and neck pain. A randomized, controlled, clinical trial*. Cephalalgia. 2018 Oct;38(12):1805-1816. doi: 10.1177/0333102417752119. Epub 2018 Jan 15. PMID: 29333870.

29. Madsen BK, Søgaard K, Andersen LL, Tornøe B, Jensen RH. *Efficacy of strength training on tension-type headache: A randomised controlled study*. Cephalalgia. 2018 May;38(6):1071-1080. doi: 10.1177/0333102417722521. Epub 2017 Jul 27. PMID: 28750588.
30. Gopichandran L, Srivastava AK, Vanamail P, Kanniammal C, Valli G, Mahendra J et al. *Effectiveness of Progressive Muscle Relaxation and Deep Breathing Exercise on Pain, Disability, and Sleep Among Patients With Chronic Tension-Type Headache: A Randomized Control Trial*. Holist Nurs Pract. 2021 May 28. doi: 10.1097/HNP.0000000000000460. Epub ahead of print. PMID: 34054116.
31. Seng EK, Gosnell I, Sutton L, Grinberg AS. *Behavioral Management of Episodic Migraine: Maintaining a Healthy Consistent Lifestyle*. Curr Pain Headache Rep. 2022 Mar;26(3):247-252. doi: 10.1007/s11916-022-01023-z. Epub 2022 Feb 25. PMID: 35212864.
32. Grinberg AS, Seng EK. *Headache-Specific Locus of Control and Migraine-Related Quality of Life: Understanding the Role of Anxiety*. Int J Behav Med. 2017 Feb;24(1):136-143. doi: 10.1007/s12529-016-9587-2. PMID: 27488417; PMCID: PMC5327496.
33. Wöber C, Brannath W, Schmidt K, Kapitan M, Rudel E, Wessely P et al. *PAMINA Study Group. Prospective analysis of factors related to migraine attacks: the PAMINA study*. Cephalalgia. 2007 Apr;27(4):304-14. doi: 10.1111/j.1468-2982.2007.01279.x. PMID: 17376107.
34. Lipton RB, Buse DC, Hall CB, Tennen H, Defreitas TA, Borkowski TM et al. *Reduction in perceived stress as a migraine trigger: testing the "let-down headache" hypothesis*. Neurology. 2014 Apr 22;82(16):1395-401. doi: 10.1212/WNL.0000000000000332. Epub 2014 Mar 26. PMID: 24670889; PMCID: PMC4001194.
35. Varangot-Reille C, Suso-Martí L, Romero-Palau M, Suárez-Pastor P, Cuenca-Martínez F. *Effects of Different Therapeutic Exercise Modalities on Migraine or Tension-Type Headache: A Systematic Review and Meta-Analysis with a Replicability Analysis*. J Pain. 2021 Dec 18:S1526-5900(21)00385-0. doi: 10.1016/j.jpain.2021.12.003. Epub ahead of print. PMID: 34929374.
36. Slade SC, Dionne CE, Underwood M, Buchbinder R. *Consensus on Exercise Reporting Template (CERT): Explanation and Elaboration Statement*. Br J Sports Med. 2016 Dec;50(23):1428-1437. doi: 10.1136/bjsports-2016-096651. Epub 2016 Oct 5. PMID: 27707738.

37. Apolone G, Mosconi P. *The Italian SF-36 Health Survey: translation, validation and norming*. J Clin Epidemiol. 1998 Nov;51(11):1025-36. doi: 10.1016/s0895-4356(98)00094-8. PMID: 9817120.
38. Krøll LS, Hammarlund CS, Jensen RH, et al. *Migraine co-existing tension-type headache and neck pain: Validation of questionnaires*. Scand J Pain 2015; 8: 10–16.
39. Yang M, Rendas-Baum R, Varon SF, Kosinski M. *Validation of the Headache Impact Test (HIT-6TM) across episodic and chronic migraine*. Cephalalgia. 2011;31(3):357-367.
40. La Touche R, Fernández Pérez JJ, Proy Acosta A, González Campodónico L, Martínez García S, Adraos Juárez D et al. *Is aerobic exercise helpful in patients with migraine? A systematic review and meta-analysis*. Scand J Med Sci Sports. 2020 Jun;30(6):965-982. doi: 10.1111/sms.13625. Epub 2020 Jan 25. PMID: 31904889.
41. 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. 2019 Feb 14;20(1):16. doi: 10.1186/s10194-019-0961-8. PMID: 30764753; PMCID: PMC6734345.
42. Krøll LS, Callesen HE, Carlsen LN, Birkefoss K, Beier D, Christensen HW et al. *Manual joint mobilisation techniques, supervised physical activity, psychological treatment, acupuncture and patient education for patients with tension-type headache. A systematic review and meta-analysis*. J Headache Pain. 2021 Aug 21;22(1):96. doi: 10.1186/s10194-021-01298-4.
43. Gil-Martínez A, Kindelan-Calvo P, Agudo-Carmona D, Muñoz-Plata R, López-de-Uralde-Villanueva I, La Touche R. *Ejercicio terapéutico como tratamiento de las migrañas y cefaleas tensionales: revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados [Therapeutic exercise as treatment for migraine and tension-type headaches: a systematic review of randomised clinical trials]*. Rev Neurol. 2013 Nov 16;57(10):433-43. Spanish. PMID: 24203665.

APPENDICE

Risk of Bias 2 per i singoli studi inclusi nella Revisione

1. Bias derivante dal processo di Randomizzazione

STUDIO	1.1	1.2	1.3
Bevilaqua-Grossi et al. 2016	Y	Y	N
Gopichandran et al. 2021	Y	Y	N
H van ettekoven et al. 2006	Y	Y	N
Hanssen et al. 2018	Y	Y	NI
John et al. 2007	Y	Y	N
Kroll et al. 2018	Y	Y	N
Kumar et al. 2014	Y	Y	N
Madsen et al. 2018	Y	Y	N
Alvarez-Melcòn et al. 2018	Y	Y	N
Mullally et al. 2009	NI	NI	PN
Belitardo-Oliveira et al. 2017	Y	Y	N
Santos-Santiago et al. 2014	Y	Y	N
Soderberg et al. 2006	Y	Y	PY

COMMENTI:

Bevilaqua-Grossi et al. 2016: La randomizzazione è stata effettuata tramite l'utilizzo di buste opache sigillate che sono state preparate da un ricercatore non coinvolto nella valutazione e nell'intervento dello studio. Non si sono riscontrate differenze significative tra i gruppi al basale. Per confrontare le differenze tra i gruppi è stato eseguito il test di Fisher per le variabili della disabilità dell'emicrania e PHQ-8 ed è stato utilizzato il nonparametric Wilconxon rank-sum test per confrontare i sintomi come l'allodinia.

Gopichandran et al. 2021: La randomizzazione è avvenuta tramite una sequenza casuale generata da un computer e attraverso l'utilizzo di buste opache. Alla baseline non erano presenti differenze significative tra i gruppi.

H van ettekoven et al. 2006: La randomizzazione è avvenuta attraverso un computer con un programma a blocchi con stratificazione per la cefalea (episodica vs cronica), clinica di trattamento e genere. Non si sono riscontrate differenze alla baseline.

Hanssen et al. 2018: La randomizzazione è stata condotta dal ricercatore principale dopo un periodo di pre-test (metodo di minimizzazione, 19 strati).

John et al. 2007: La randomizzazione è avvenuta tramite un computer e l'utilizzo di un programma per la generazione di numeri casuali. I pz presentavano caratteristiche simili alla baseline.

Kroll et al. 2018: La randomizzazione è stata condotta da un medico esterno allo studio ed è avvenuta attraverso l'utilizzo di un elenco a blocco di sei generato casualmente da un programma di un computer. Non sono state riscontrate differenze significative tra i gruppi al basale.

Kumar et al. 2014: La randomizzazione è stata condotta dal ricercatore primario ed è stata effettuata mediante l'utilizzo di buste opache. Non c'erano differenze significative tra i gruppi alla baseline.

Madsen et al. 2018: La randomizzazione è avvenuta tramite un programma di generazione casuale di sequenze.

Álvarez-Melcón et al. 2018: La randomizzazione è avvenuta attraverso una tabella di numeri casuali (software Epidat versione 3.1). Le caratteristiche dei pazienti erano simili alla baseline

Mullally et al. 2009: Non sono state fornite informazioni chiare su come sia avvenuta la randomizzazione per l'assegnazione ai gruppi. Erano presenti delle minime differenze tra i gruppi che non si ritengono clinicamente importanti.

Belitardo-Oliveira et al. 2017: Nello studio è stato utilizzato un metodo di randomizzazione semplice con un rapporto di allocazione 1:1. Per la randomizzazione è stato utilizzato un software online (www.randomizer.org). Non c'erano differenze significative tra i gruppi alla baseline.

Santos-Santiago et al. 2014: La randomizzazione è stata effettuata attraverso un generatore di sequenze di numeri casuali.

Söderberg et al. 2006: La randomizzazione nei tre gruppi è avvenuta mediante l'utilizzo di buste sigillate. L'età media nel gruppo agopuntura era significativamente più alta rispetto al gruppo di esercizio fisico e al gruppo che ha svolto esercizi di rilassamento.

2. Bias dovuto a deviazioni dagli interventi previsti

STUDIO	2.1	2.2	2.3	2.4	2.5	2.6	2.7
Bevilaqua-Grossi et al. 2016	Y	Y	PN	NA	NA	Y	NA
Gopichandran et al. 2021	Y	Y	PN	NA	NA	Y	NA
H van ettekoven et al. 2006	Y	Y	PN	NA	NA	Y	NA
Hanssen et al. 2018	Y	Y	PN	NA	NA	PN	NI
John et al. 2007	Y	Y	PN	NA	NA	PN	PN
Kroll et al. 2018	Y	Y	PN	NA	NA	PN	PY
Kumar et al. 2014	Y	Y	N	NA	NA	PN	PN
Madsen et al. 2018	Y	N	N	NA	NA	Y	NA
Álvarez-Melcón et al. 2018	Y	Y	N	NA	NA	PY	NA
Mullally et al. 2009	Y	Y	N	NA	NA	Y	NA
Belitardo-Oliveira et al. 2017	NI	Y	N	NA	NA	PN	PN
Santos-Santiago et al. 2014	Y	Y	N	NA	NA	NI	NI
Soderberg et al. 2006	Y	Y	N	NA	NA	Y	NA

COMMENTI:

Bevilaqua-Grossi et al. 2016: I partecipanti erano a conoscenza dell'intervento ricevuto. Nello studio sono state condotte analisi intention-to-treat

Gopichandran et al. 2021: I partecipanti erano consapevoli del trattamento che stavano ricevendo. Nelle analisi dei dati sono stati considerati tutti i partecipanti presenti alla baseline.

H van ettekoven et al. 2006: I partecipanti erano consapevoli dell'intervento. Tutte le analisi sono state condotte secondo il principio intention-to-treat

Hanssen et al. 2018: I pazienti erano consapevoli dell'intervento ricevuto. Per il gruppo di intervento sono state condotte analisi "per protocol".

John et al. 2007: I pz erano stati informati in merito al piano di trattamento. Resta comunque difficile considerare il possibile effetto Hawthorne legato alle "attenzioni" ricevute dal gruppo di intervento (Yoga). Sono stati analizzati i dati di coloro che hanno completato le procedure di intervento (non sono stati considerati i drop-out).

Kroll et al. 2018: A tutti i partecipanti sono state fornite informazioni sullo studio. Le analisi delle differenze dei gruppi sono state condotte delle analisi "per-protocol" dal basale alla fine del trattamento e dal basale al follow up. Nel calcolo della numerosità campionaria erano stati calcolati 30 pz per gruppo per ottenere una potenza del campione dell'80%. Nel reclutamento dei partecipanti sono stati considerati ulteriori 10 pz per far fronte ad eventuali drop out, che tuttavia, sono stati maggiori (n=18).

Kumar et al. 2014: Sia i partecipanti che il ricercatore primario erano a conoscenza dell'assegnazione ai gruppi di intervento. Le analisi dei dati non hanno preso in considerazione i drop out.

Madsen et al. 2018: I partecipanti erano a conoscenza del gruppo a cui erano assegnati; il fisioterapista che ha somministrato gli interventi era cieco rispetto l'allocazione dei pazienti al gruppo di intervento/controllo. Nello studio sono state condotte sia un'analisi intention-to-treat che un'analisi per-protocol.

Álvarez-Melcón et al. 2018: I partecipanti erano a conoscenza dell'intervento che stavano ricevendo. È stata condotta un'analisi di tutti i partecipanti inclusi nello studio (non si sono verificati drop out).

Mullally et al. 2009: I pazienti e le figure coinvolte negli interventi erano a conoscenza dell'assegnazione ai gruppi. Le analisi principali sono state condotte secondo l'intention-to-treat; le analisi sussidiarie sono state condotte a seguito degli 11 drop out che non hanno ricevuto il trattamento.

Belitardo-Oliveira et al. 2017: Non sono fornite informazioni riguardo la conoscenza dei partecipanti al gruppo di intervento. È stata condotta un'analisi per-protocol

Santos-Santiago et al. 2014: I partecipanti erano a conoscenza dell'intervento che stavano ricevendo. Non sono presenti informazioni riguardo l'analisi dei dati. Nello studio è specificato solo che il livello di significatività statistica è stato preso in considerazione per valori di P inferiori o uguali a 0.05

Soderberg et al. 2006: I partecipanti erano stati informati riguardo l'intervento ricevuto durante lo svolgimento dello studio. Nello studio è stata condotta un'analisi intention-to-treat.

3. Bias dovuto alla mancanza di dati sull'esito

STUDIO	3.1	3.2	3.3	3.4
Bevilaqua-Grossi et al. 2016	Y	NA	NA	NA
Gopichandran et al. 2021	Y	NA	NA	NA
H van ettekoven et al. 2006	Y	NA	NA	NA
Hanssen et al. 2018	Y	NA	NA	NA
John et al. 2007	Y	NA	NA	NA
Kroll et al. 2018	Y	NA	NA	NA
Kumar et al. 2014	Y	NA	NA	NA
Madsen et al. 2018	Y	NA	NA	NA
Alvarez-Melcòn et al. 2018	Y	NA	NA	NA
Mullally et al. 2009	Y	NA	NA	NA
Belitardo-Oliveira et al. 2017	Y	NA	NA	NA
Santos-Santiago et al. 2014	Y	NA	NA	NA
Soderberg et al. 2006	Y	NA	NA	NA

COMMENTI:

H van ettekoven et al. 2006: Le analisi sono state condotte secondo il principio intention-to-treat.

Hannsen et al. 2018: l'analisi è stata effettuata sulla base dei partecipanti presenti alla valutazione iniziale (baseline).

John et al. 2007: I drop out tra i due gruppi sono sovrapponibili e sono inoltre riportate le motivazioni che hanno portato i pazienti ad abbandonare lo studio.

Kroll et al. 2018: Sono riportati drop out sovrapponibili tra i gruppi. Nei risultati sono inoltre riportate le motivazioni che hanno spinto i pazienti ad abbandonare lo studio.

Kumar et al. 2014: I drop out tra i gruppi sono sovrapponibili e sono inoltre state riportate le cause dell'abbandono dello studio.

Madsen et al. 2018: I pazienti persi al follow-up erano sovrapponibili tra i due gruppi. Lo studio ha riportato i motivi che hanno portato i partecipanti al drop out.

Mullally et al. 2009: Sono state condotte analisi primarie intention-to-treat.

Belitardo-Oliveira et al. 2017: I partecipanti esclusi dalle analisi sono stati comunque riportati all'interno dei risultati (è stata riportata la motivazione che ha portato all'esclusione).

Santos-Santiago et al. 2014: Sono riportati drop out sovrapponibili tra i due gruppi. Sono riportate le cause che hanno portato i pazienti ad abbandonare lo studio.

Soderberg et al. 2006: è stata condotta un'analisi intention-to-treat

4. Bias nella misurazione del risultato

STUDIO	4.1	4.2	4.3	4.4	4.5
Bevilaqua-Grossi et al. 2016	N	N	N	NA	NA
Gopichandran et al. 2021	N	N	Y	PN	NA
H van ettekoven et al. 2006	N	N	PN	NA	NA
Hanssen et al. 2018	N	N	N	NA	NA
John et al. 2007	N	N	Y	PY	PY
Kroll et al. 2018	N	N	Y	PY	NI
Kumar et al. 2014	N	N	Y	NI	NI
Madsen et al. 2018	N	N	Y	PN	NA
Alvarez-Melcòn et al. 2018	N	N	Y	PN	NA
Mullally et al. 2009	NI	N	Y	PN	NA
Belitardo-Oliveira et al. 2017	N	N	Y	PN	NA
Santos-Santiago et al. 2014	N	N	Y	PN	NA
Soderberg et al. 2006	N	N	Y	PN	NA

COMMENTI:

Bevilaqua-Grossi et al. 2016: Sono stati utilizzati gli stessi metodi per le misure di outcome valutate al basale, nel post trattamento e al follow-up dei 3 mesi. Il valutatore era cieco rispetto l'assegnazione dei partecipanti ad uno dei due gruppi.

Gopichandran et al. 2021: Le misure di outcome somministrate ai partecipanti erano PROMS ed i pazienti erano consapevoli del trattamento ricevuto.

H van ettekoven et al. 2006: Lo studio riporta che è stata effettuata una valutazione in cieco degli esiti, tuttavia, va considerato che i pazienti erano consapevoli del trattamento ricevuto e tra le misure di outcome erano presenti dei PROMS.

Hanssen et al. 2018: Il valutatore era cieco rispetto all'intervento.

John et al. 2007: Gli outcome erano somministrati sotto forma di PROMS; i partecipanti erano consapevoli del trattamento ricevuto. Non è possibile escludere un possibile effetto Hawthorne.

Kroll et al. 2018: I partecipanti erano a conoscenza dell'intervento ricevuto. Non sono presenti dati che permettano di comprendere con certezza come la mancata cecità dei partecipanti al gruppo di intervento possa aver influenzato i risultati (effetto placebo). Ai partecipanti al gruppo di controllo sono state offerte delle sedute di fisioterapia personalizzata; questo potrebbe aver aumentato le aspettative positive per il trattamento futuro e aver influenzato alcune misure di outcome come il benessere psicologico.

Kumar et al. 2014: I partecipanti e il ricercatore primario erano a conoscenza dell'assegnazione ai gruppi. Nessuna informazione riguardo la mancata cecità e la possibile influenza sugli outcome.

Madsen et al. 2018: Sono stati utilizzati: diario delle cefalee e scala NRS. I pazienti erano a conoscenza dell'intervento ricevuto. Ai pazienti gli interventi erano stati presentati come entrambi ugualmente efficaci.

Alvarez-Melcòn et al. 2018: I partecipanti erano a conoscenza dell'intervento ricevuto (come misura di outcome è stato utilizzato il diario delle cefalee).

Mullally et al. 2009: Come misura di outcome è stato utilizzato un questionario che indagava frequenza della cefalea, gravità della cefalea e capacità delle tecniche di biofeedback di prevenire le cefalee gravi/moderate/lievi. Non sono tuttavia presenti studi in merito a tale scala di misura. I pz erano a conoscenza del trattamento ricevuto (misure di outcome valutate con un questionario compilato dal paziente stesso). Tutti i pazienti hanno comunque ricevuto un programma di educazione riguardo il dolore e la sua gestione.

Belitardo-Oliveira et al. 2017: I pz erano consapevoli del trattamento ricevuto (misure di outcome somministrate attraverso dei PROMS).

Santos-Santiago et al. 2014: I partecipanti erano a conoscenza dell'intervento ricevuto (outcome valutati attraverso dei PROMS).

Soderberg et al. 2006: I pazienti erano a conoscenza dell'intervento ricevuto (outcome misurati attraverso il diario delle cefalee).

5.Bias nella selezione del risultato

STUDIO	5.1	5.2	5.3
Bevilaqua-Grossi et al. 2016	NI	N	N
Gopichandran et al. 2021	Y	N	N
H van ettekoven et al. 2006	Y	N	PN
Hanssen et al. 2018	PN	N	N
John et al. 2007	NI	N	N
Kroll et al. 2018	Y	N	N
Kumar et al. 2014	NI	N	N
Madsen et al. 2018	Y	N	N
Alvarez-Melcòn et al. 2018	Y	N	N
Mullally et al. 2009	N	NI	N
Belitardo-Oliveira et al. 2017	N	N	N
Santos-Santiago et al. 2014	PN	N	N
Soderberg et al. 2006	NI	N	N

COMMENTI:

Bevilaqua-Grossi et al. 2016: Non sono riportate informazioni su studi riguardanti la numerosità campionaria.

Gopichandran et al. 2021: è stato effettuato uno studio per stabilire una numerosità campionaria per determinare una potenza dei risultati all'80% rispetto all'outcome primario (gravità della cefalea). Lo studio ha inoltre considerato nella dimensione del campione un possibile 20% di drop-out al follow-up dei 3 mesi.

H van ettekoven et al. 2006: è stato effettuato uno studio sulla numerosità campionaria per una potenza dell'80% al fine di rilevare una riduzione del 60% della frequenza del mal di testa (effetto clinicamente rilevante).

Hanssen et al. 2018: La numerosità campionaria è stata effettuata su una media a grandi dimensioni dell'effetto dell'esercizio aerobico sulla frequenza dell'emicrania. Nel reclutamento dei partecipanti è stata considerata la possibilità di un 20% di drop-out.

John et al. 2007: Non sono state riportate indagini per stabilire la numerosità campionaria.

Kroll et al. 2018: La numerosità campionaria è stata calcolata per rilevare una differenza clinicamente rilevante nei giorni di emicrania del 30% con una potenza dell'80%.

Kumar et al. 2014: Non è stato riportato alcun dato sullo studio della numerosità campionaria.

Madsen et al. 2018: Lo studio ha calcolato la numerosità campionaria (tenendo conto di un possibile abbandono di partecipanti) per una potenza dell'80% in termini di riduzione della frequenza della cefalea.

Alvarez-Melcòn et al. 2018: La numerosità campionaria è stata calcolata per una potenza dei risultati all'80% per il calcolo di una differenza minima di 2 unità per l'outcome primario (frequenza della cefalea).

Mullally et al. 2009: Non sono state condotte analisi per stimare la numerosità campionaria.

Belitardo-Oliveira et al. 2017: Non sono state condotte analisi per il calcolo della dimensione del campione.

Santos-Santiago et al. 2014: Non sono menzionati studi riguardo la scelta della numerosità campionaria per la popolazione oggetto di studio.

Soderberg et al. 2006: Non sono riportate informazioni riguardo analisi per stabilire la numerosità campionaria dello studio.