

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA
Campus Universitario di Savona



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI
DI GENOVA



FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

**MASTER DI I LIVELLO IN RIABILITAZIONE DEI
DISORDINI MUSCOLO-SCHELETRICI**

In collaborazione con Master of Science in Manual Therapy
Vrije Universiteit Brussel



TESI DI LAUREA

**L'EMICRANIA ED I TRATTAMENTI
NON FARMACOLOGICI**

**QUALI LE MIGLIORI
EVIDENZE AD OGGI DISPONIBILI?**

RELATORE:

Dott.ssa Angie Rondoni

CANDIDATO:

Mattia Bisconti

ANNO ACCADEMICO 2013/2014

INDICE

Abastract	pag. 3
 CAPITOLO PRIMO	 pag. 4
1. Introduzione	pag. 4
2. Classificazione e diagnosi	pag. 6
3. Epidemiologia	pag. 12
 CAPITOLO SECONDO	 pag. 14
MATERIALI E METODI	pag. 14
1. Selezione degli studi	pag. 14
a. Criteri di inclusione ed esclusione	pag. 14
b. Metodi di ricerca utilizzati per identificare gli studi	pag. 14
2. Valutazione della qualità degli studi	pag. 15
3. Raccolta dati e analisi	pag. 18
 CAPITOLO TERZO	 pag. 20
1. Risultati	pag. 20
• Terapia Manuale	
• Agopuntura	
• Terapia educativa, tecniche di rilassamento ed esercizio terapeutico	
• Terapia fisica	
 CAPITOLO QUARTO	 pag. 31
1. Discussione	pag. 31

CAPITOLO QUINTO

1. Conclusione

pag. 34

pag. 34

BIBLIOGRAFIA ARTICOLI INCLUSI

pag. 35

APPENDICE 1

pag. 40

APPENDICE2

pag. 43

ABSTRACT

Introduzione: L'emicrania (M) rappresenta un disturbo neurologico episodico molto comune, si presenta tipicamente con attacchi ricorrenti di “mal di testa” di intensità severa e con disfunzioni autonome. La gestione efficace della M richiede una conoscenza delle migliori prove di efficacia in termini di valutazione, prognosi, trattamento e considerazione dell'outcome.

Obiettivo: Si è scelto di condurre una overview (OvR) al fine di avere una migliore panoramica delle terapie con maggiore prove di efficacia consigliabili al paziente. Capire se nuovi studi riportano l'esistenza di altri trattamenti non farmacologici (con particolare riferimento alla terapia manuale), ugualmente efficaci nella gestione dell'emicrania, rappresenta il primario obiettivo di questa Overview della letteratura.

Materiali e Metodi: La ricerca è stata eseguita su differenti motori di ricerca (MEDLINE, PEDro, COCHRANE) e le revisioni selezionate sono state valutate tramite AMSTAR checklist.

Conclusioni: Nonostante la scarsa qualità metodologica degli studi primari analizzati dalle revisioni incluse in questa OvR, sembra che una combinazione degli approcci farmacologici e non farmacologici possa rappresentare la via migliore per la gestione dell'emicrania e, più in generale, del dolore cronico del paziente, sebbene alcuni studi evidenzino la possibilità di effetti avversi in seguito a somministrazione di terapie di tipo non farmacologico.

Key Words: Migraine, drug therapy, manual therapy, acupuncture, exercise, physical therapy, behaviour modification.

CAPITOLO PRIMO

1. INTRODUZIONE

L'emicrania (M) rappresenta un disturbo neurologico episodico molto comune, si presenta tipicamente con attacchi ricorrenti di "mal di testa" di intensità severa e con disfunzioni autonome. La patofisiologia che regola gli attacchi di emicrania è complessa e può coinvolgere l'attivazione di strutture sub-corticali come il mesencefalo, il ponte ed il sistema vascolare trigeminale. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) classifica l'emicrania al diciannovesimo posto nella classifica delle patologie che causano disabilità [1].

L'emicrania è considerata una condizione complessa in quanto le sue cause sono da ricercare tra fattori biologici, comportamentali ed ambientali per ogni individuo che ne soffre: per questo motivo l' IHS (International Headache Society) considera la M come un problema di elevata significatività sia in termini di impatto personale, che socio-economico generale (circa il 15% della popolazione generale) [2], [3]. In Europa, infatti, il costo per la cura della M è stimato in circa 27 miliardi di euro all'anno, [4], [37] circa il 57% dei giorni lavorativi perduti in America è imputabile ad eventi di M, con conseguente costo di 13 miliardi di dollari americani all'anno, [5], [38].

Circa l'80% dei pazienti affetti da M consulta prima il medico di base e la gestione farmacologica è considerata come la prima via di trattamento da intraprendere [6]. La prima scelta farmacologica in caso di attacco moderato di emicrania ricade su analgesici e triptani (ad es., indometacina, sumatriptano, ergotamina, amitriptilina) [22], [39], ma alcuni pazienti non riescono a tollerare la cura farmacologica, sia che essa venga somministrata in fase acuta, sia che sia di profilassi, a causa degli effetti collaterali o delle controindicazioni date dalla presenza di comorbidità [4].

Considerato il largo uso che si fa della terapia farmacologica, sia la terapia medica di profilassi sia quella non farmacologica dovrebbero essere considerate nella gestione del paziente con M. La gestione non farmacologica, quindi, potrebbe e dovrebbe rappresentare una valida alternativa tra le opzioni di trattamento

presentate ad un paziente. Le modalità di trattamento tipicamente somministrate includono: manipolazioni vertebrali, mobilizzazioni articolari, educazione sulla possibilità di modificare uno stile di vita non corretto, terapia fisica, terapia caldo/freddo, massaggio, terapia specifica sui tessuti molli come per i Trigger Points, stretching [23], tecniche di rilassamento e/o utilizzo di biofeedback [40], [41], agopuntura[4], [7], [8].

L'efficacia di alcune terapie non farmacologiche sembra avvicinarsi a quella della maggior parte dei farmaci utilizzati per la prevenzione dell'emicrania, e sembra che seguire questo tipo di terapie riduca considerevolmente il rischio di effetti collaterali derivanti dall'assunzione di farmaci, inoltre queste sono meno onerose, economicamente, delle terapie farmacologiche [24].

La gestione efficace della M richiede una conoscenza delle migliori prove di efficacia in termini di valutazione, prognosi, trattamento e considerazione dell'outcome. Sebbene a tal proposito siano state già pubblicate delle revisioni sistematiche (SRs), è riscontrabile che diverse di esse giungono a conclusioni non del tutto concordi una volta confrontate. Differenze nella strategia di ricerca, nel punteggio qualitativo e nell'estrazione dei dati possono motivare la predetta difformità nelle conclusioni.

Si è scelto di condurre una overview (OvR) al fine di avere una migliore panoramica delle terapie con maggiore prove di efficacia consigliabili al paziente. Una OvR di revisioni sistematiche rappresenta un approccio relativamente nuovo, atto a sintetizzare un gran numero di articoli reperiti dalla letteratura. Tale approccio richiede strategie di ricerca e assegnazione di punteggi qualitativi simili a quelli delle revisioni sistematiche, ma si basa sulla valutazione ed estrazione dei dati dei precedenti revisori, piuttosto che andare a ricercare gli stessi nella letteratura primaria. Sebbene ciò esponga i risultati della OvR a potenziali bias (nel caso in cui valutazione ed estrazione dei dati non siano stati ottimali), già la singola inclusione di una revisione (derivata dalla valutazione di altri studi) e l'assegnazione di un punteggio alla stessa, forniscono parametri accettabili ed utili per la sintesi dei risultati.

La ricerca è stata eseguita su differenti motori di ricerca (MEDLINE, PEDro, COCHRANE) e le revisioni selezionate sono state valutate tramite AMSTAR checklist [36].

Capire se nuovi studi riportano l'esistenza di altri trattamenti non farmacologici (con particolare riferimento alla terapia manuale), ugualmente efficaci nella gestione dell'emicrania, è obiettivo primario di questa Overview della letteratura. Come obiettivo secondario si pone, inoltre, l' esplorazione di altre strategie di gestione reperite in letteratura, anche se non migliori dei farmaci, che possano essere utili ai pazienti con emicrania.

2. CLASSIFICAZIONE E DIAGNOSI

L'emicrania non può essere descritta come una "entità omogenea", ma piuttosto come un insieme di sintomi (**Tab 1**). L' *International Classification of Headache Disorders (ICHD)*, sviluppato dalla *International Headache Society (IHS)*, è il sistema di classificazione gerarchico considerato come il più importante punto di riferimento per fare diagnosi e per la gestione dei pazienti con cefalea. In **Tab. 2** e **Tab. 3** sono riportati i criteri diagnostici per l'emicrania con e senza aura.

La forma più comune è l'emicrania senza aura: può essere descritta come una cefalea cronica e si manifesta con attacchi che durano dalle 4 alle 72 ore, il dolore è tipicamente localizzato unilateralmente, di qualità pulsante (può modificarsi con il battito cardiaco a riposo o col movimento), di intensità moderata o severa, aggravata dall'attività fisica e spesso associata a nausea, fotofobia e fonofobia [14].

La severità dell'attacco di emicrania e dei suoi segni e sintomi associati può determinare motivo di cessazione di tutte le attività [15].

In letteratura è presente grande quantità di materiale per descrivere le manifestazioni cliniche dell'emicrania.

Convenzionalmente è possibile distinguere 5 differenti fasi di un attacco di emicrania:

- La fase premonitiva
- L'aura
- La fase della cefalea
- La fase risolutiva
- La fase postdromica o risolutiva

Non devono, comunque, necessariamente verificarsi tutte e cinque le fasi e non c'è una precisa separazione tra l'inizio e la fine di una fase rispetto ad un'altra, con eccezione per la fase di *aura* (6).

Molti pazienti (59%-63%, 95% CI) [14], raccontano di riconoscere la *fase premonitiva*, e sono quindi capaci di prevedere ore prima la venuta di un attacco.

I sintomi di tale fase includono:

- Iperattività
- Deficit attentivi
- Sbadigli ripetuti
- Desiderio di cibo
- Rigidità nucale avvertita al movimento [16]

Segni clinici di ipereccitabilità, come foto/fonofobia, iperosmia, allodinia cutanea del cuoio capelluto, che normalmente sopraggiungono in seguito (durante la *fase della cefalea*), fanno sovente il loro esordio durante la *fase premonitiva*. I pazienti spesso descrivono sensazione di nausea prima della sensazione dolorifica.

L'*aura* sopraggiunge, talvolta, appena prima o simultaneamente alla comparsa del mal di testa, in rari casi dopo.

L'emicrania è spesso bilaterale nei bambini; il pattern unilaterale tipico dell'adulto (80%-84%, 95% CI) frequentemente emerge in adolescenza [14].

È comune che i pazienti riferiscano l'insorgenza dei sintomi nella regione occipitale e/o del collo, per poi avvertirlo localizzato nella regione frontotemporale; il dolore è di tipo pulsante e aggravato dall'attività fisica nel 78%-82% dei casi (95% CI).

Il mal di testa, solitamente, recede spontaneamente col passare delle ore: la durata media di un attacco infatti viene considerata di circa 1 giorno. Ciò è particolarmente vero per i bambini e gli adolescenti, i quali hanno attacchi di durata più breve rispetto agli adulti. Questi ultimi, infatti, hanno attacchi di emicrania di durata maggiore, soprattutto le donne. Nel caso in cui l'intervallo di tempo che intercorre tra due attacchi consecutivi sia inferiore a 24 ore, questo viene definito dai ricercatori come "*estrema fluttuazione dell'intensità del mal di testa dello stesso attacco*". Ciò è deducibile e riscontrabile dalla presenza degli

stessi sintomi che compaiono ricorrentemente nelle fasi centrali degli attacchi [17].

Le informazioni disponibili sui continui cambiamenti dei sintomi che avvengono durante un attacco di emicrania sono state, comunque, notevolmente vaghe e debolmente supportate [14].

Tab 1 – Classificazione dell’emicrania secondi l’ IHS

1.1 Emicrania senza aura

1.2 Emicrania con aura

1.2.1 Aura tipica con emicrania

1.2.2 Aura tipica senza emicrania

1.2.3 Aura tipica senza cefalea

1.2.4 Emicrania emiplegica familiare

1.2.5 Emicrania emiplegica sporadica

1.2.6 Emicrania di tipo basilare

1.3 Sindromi periodiche dell’infanzia possibili precursori comuni di emicrania

1.3.1 Vomito ciclico

1.3.2 Emicrania addominale

1.3.3 Vertigine parossistica benigna dell’infanzia

1.4 Emicrania retinica

1.5 Complicanze dell’emicrania

1.5.1 Emicrania cronica

1.5.2 Stato emicranico

1.5.3 Aura persistente senza infarto

1.5.4 Infarto emicranico

1.5.5 Epilessia indotta dall’emicrania

1.6 Probabile emicrania

1.6.1 Probabile emicrania senza aura

1.6.2 Probabile emicrania con aura

1.6.3 Probabile emicrania cronica

Tab 2 – Criteri diagnostici per emicrania senza aura secondo ICHD, 2nd edn

- A. Almeno cinque attacchi che soddisfano i criteri B-D
 - B. La cefalea dura 4-72 h (non trattata o trattata senza successo)
 - C. La cefalea presenta almeno due delle seguenti caratteristiche:
 - 1. Localizzazione unilaterale
 - 2. Tipo pulsante
 - 3. Dolore con intensità moderata o severa
 - 4. Aggravata da, o che limiti, le attività fisiche di routine (per es., camminare, salire le scale)
 - D. Alla cefalea si associa almeno una delle seguenti condizioni
 - 1. Presenza di nausea e/o vomito
 - 2. Presenza di fotofobia e fonofobia
 - E. Non attribuibile ad altra condizione o patologia
-

Tab 3 – Criteri diagnostici per emicrania con aura secondo ICHD, 2nd edn

- A. Almeno due attacchi che soddisfino il criterio B
 - B. Emicrania con aura che soddisfa il criterio B e C per una delle sotto-forme 1.2.1 – 1.2.6
 - C. Non attribuibile ad altra condizione o patologia
 - 1.2.1 Aura tipica con cefalea emicrania
 - a. Almeno due attacchi che soddisfino i criteri B-D
 - b. Aura caratterizzata da almeno uno dei seguenti, in assenza di deficit motori:
 - 1. Sintomi visivi completamente reversibili, positivi (come luci tremolanti, macchie, linee) e/o negativi (per es., perdita del visus)
 - 2. Sintomi sensitivi completamente reversibili positivi (per es., “punture di spilli”) e/o negativi (per es., ipoestesia)
 - 3. Disturbi del linguaggio completamente reversibili
 - C. Presenza di almeno due delle seguenti caratteristiche:
 - 1. Disturbi visivi omonimi e/o sensitivi unilaterali
 - 2. Almeno un sintomo dell’aura si sviluppa gradualmente in ≥ 5 min e/o diversi sintomi si susseguono in ≥ 5 min
 - 3. Ogni sintomo dura ≥ 5 min e ≤ 60 min
 - D. Una cefalea che soddisfa i criteri B-D per 1.1, inizia durante l’aura o la segue entro 60 min
 - E. Non attribuita ad altra condizione o patologia
-

3. .EPIDEMIOLOGIA

Le informazioni inerenti alla prevalenza dell'emicrania sono essenziali per la valutazione della prospettiva di salute pubblica. È cruciale che il campione esaminato sia rappresentativo della popolazione studiata, altrimenti, fattori esterni potrebbero portare alla consultazione di dati erroneamente attribuibili alla patologia. Idealmente, il campione, dovrebbe essere selezionato casualmente dalla popolazione generale. Un altro elemento che potrebbe portare a difficoltà nella valutazione è la variabilità con cui l'attacco di emicrania si manifesta col tempo. Un parametro valutabile potrebbe essere rappresentato dalla prevalenza ad un anno, definita dagli individui che hanno avuto, nel corso della vita, due attacchi di emicrania con aura o cinque attacchi di emicrania senza aura e che hanno avuto almeno un attacco nell'ultimo anno.

Negli ultimi 10 anni, importanti passi in avanti sono stati fatti nel campo della metodologia per studiare l'epidemiologia del mal di testa: gli studi che impiegano la classificazione dell' IHS come report mostrano una prevalenza ad 1 anno per l'emicrania tra il 6-9% per gli uomini e 15-17% per le donne. Il rapporto uomo-donna, quindi è 1:2-3 [18], [19].

Oltre al sesso, l'età è il secondo fattore più importante associato alla prevalenza di emicrania. L'emicrania può avere esordio a qualsiasi età, ma raggiunge il picco intorno ai 50 anni.

Ricercatori europei non hanno riscontrato correlazione tra prevalenza di emicrania e gruppi di estrazione sociale.

Circa ¼ dei pazienti che soffre di emicrania presenta anche aura; tuttavia diagnosi errate rappresentano un problema comune per l'inquadramento dei vari tipi di M. L'aura può essere accuratamente riconosciuta durante la fase anamnestica dove i sintomi sono presentati in maniera chiara. In Svezia l'aura era due volte più diffusa tra i soggetti in cui la diagnosi era condotta dal medico, se comprati con quelle non diagnosticate. Ciò potrebbe essere spiegato dal più alto tasso di consulenze tra individui con emicrania con aurea, in combinazione con la tendenza tra i medici di diagnosticare emicrania se il paziente presenta genericamente "mal di testa" con segni di aura.

Una frequenza media di uno o due attacchi al mese di emicrania possono essere generalmente registrati, ma la maggior parte di tutti gli attacchi è tollerato da una porzione relativamente piccola dei soggetti sintomatici [14], [20].

CAPITOLO SECONDO

MATERIALI E METODI

1. SELEZIONE DEGLI STUDI

a. Criteri di inclusione ed esclusione

Al fine di ottenere una overview si è deciso di selezionare revisioni sistematiche, revisioni qualitative e revisioni con metanalisi, in lingua italiana ed inglese.

Sono inclusi studi con pazienti adulti (≥ 19 anni) affetti da emicrania.

Sono altresì incluse revisioni che analizzino un qualsiasi tipo di trattamento che non sia di tipo farmacologico: trattamento con agopuntura, chirurgico, con ortesi, con elettromedicali, educazionale, con tecniche di terapia manuale. Il trattamento farmacologico è stato considerato ammissibile come criterio di inclusione, se utilizzato come confronto ad un qualsiasi trattamento non farmacologico.

Sono inclusi studi che presentino misure di outcome relative a dolore, disabilità, qualità della vita, frequenza degli attacchi, utilizzo di analgesici, attività della vita quotidiana, soddisfazione del paziente.

Sono esclusi studi in cui l'emicrania è descritta come secondaria ad altra patologia e studi antecedenti l'anno 2000.

b. Metodi di ricerca utilizzati per identificare gli studi

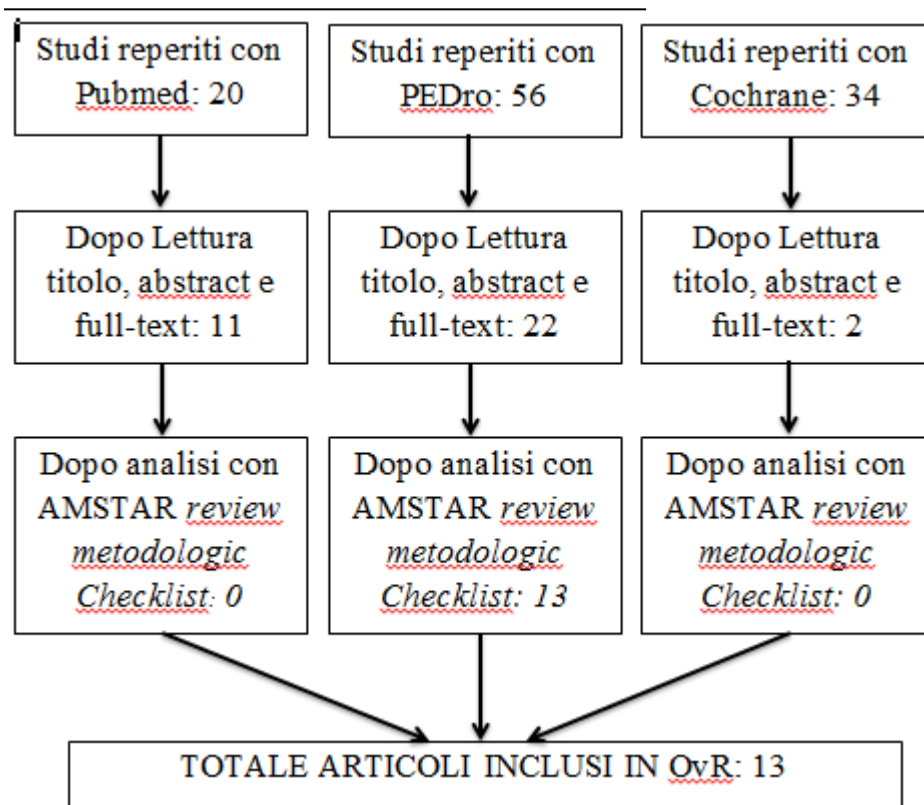
Per la ricerca degli studi sono state consultate le seguenti banche dati: PUBMED, PEDro e COCHRANE. Non sono state effettuate ricerche su altre risorse.

Nel mese di Maggio 2015 è stata eseguita l'ultima ricerca.

Revisioni sistematiche potenzialmente idonee hanno subito un processo di screening da un singolo revisore, prima basandosi sul titolo, successivamente sull'abstract e per ultimo sul full-text. (In Fig. 1 è riportato il diagramma di flusso che sintetizza modalità di inclusione ed esclusione degli studi). Una volta

selezionate le revisioni potenzialmente utili alla stesura della OvR, queste ultime sono state ulteriormente sottoposte a valutazione tramite *AMSTAR review metodologic Checklist* (36), al fine di costruire un elaborato con il minor rischio di bias possibile, nonché metodologicamente e qualitativamente ben supportato da valori medio-alti secondo la scala di valutazione summenzionata.

Fig.1 : Diagramma di flusso per inclusione/esclusione degli studi



2. VALUTAZIONE DELLA QUALITÀ DEGLI STUDI

La qualità degli studi selezionati è stata dettagliatamente appurata attraverso l'utilizzo di *AMSTAR review metodologic Checklist* (Riportata in appendice 1).

La *AMSTAR review metodologic Checklist* fornisce la possibilità di valutare il rischio di bias grazie alla presenza degli 11 items che la caratterizzano, ad ognuno dei quali viene assegnato punteggio 1 nel caso in cui il criterio fosse soddisfatto, punteggio 0 nel caso in cui il criterio non fosse soddisfatto, non fosse chiaro o non fosse applicabile. Il punteggio complessivo viene calcolato sommando i singoli punteggi (8-11 alta qualità, 4-7 media qualità, 0-3 bassa qualità) [21].

Di seguito, in **Tab.4** è riportato l’elenco delle 28 revisioni selezionate dopo analisi di titolo, abstract e full-text con esplicazione dei singoli punteggi attribuiti ad ognuna di esse. Viene altresì evidenziato, con Y (Yes) o N (Not), quale item di AMSTAR ogni singola revisione soddisfa.

Tab. 4: Revisioni sistematiche valutate e relativi punteggi in seguito a somministrazione di scala AMSTAR.

	Was an 'a priori' design provided?	Was there duplicate study selection and data extraction?	Was a comprehensive literature search performed?	Was the status of publication (i.e. grey literature) used as an inclusion criterion?	Was a list of studies (included and excluded) provided?	Were the characteristics of the included studies provided?	Was the scientific quality of the included studies assessed and documented?	Was the scientific quality of the included studies used appropriately in formulating conclusions?	Were the methods used to combine the findings of studies appropriate?	Was the likelihood of publication bias assessed?	Was the conflict of interest included?	Punteggio
S. Hann e A. Sharan 2013	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	0
A. Mauskop 2012	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	0
B. B. Walker 2006	N	N	Y	N	N	N	N	N	N	N	N	1
M. Linde 2006	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	0
C. Griggs e J. Jensen 2006	N	N	Y	N	N	N	Y	Y	N	N	N	3
B.W. Graves 2006	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	0
P. Kropp et All. 2002	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	0
A. Chaibi e M. B. Russel	N	N	Y	N	Y	N	Y	Y	N	N	Y	5

2014												
K. Linde et al. 2011	N	Y	Y	Y	Y	Y	N	N	Y	Y	Y	8
H. MacPerson et al. 2014	N	N	N	N	N	N	N	N	Y	N	N	1
K. Meissner et al. 2013	N	Y	Y	N	N	Y	N	N	Y	Y	Y	6
H. Cao et al. 2012	N	Y	N	N	N	Y	N	N	Y	Y	Y	5
H. Zeng et al. 2010	N	N	Y	N	Y	N	N	N	N	N	Y	3
Y. Sun e T. J. Gan 2008	N	Y	Y	N	N	Y	Y	Y	Y	N	N	6
Y. Wang et al. 2008	N	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	N	N	7
M. Biondi 2004	N	N	Y	N	N	Y	N	N	N	N	N	2
Manias et al. 2000	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	0
Y. Nestoriuc et al. 2015	N	N	Y	N	N	N	N	N	N	N	N	1
P.K. Calvo et al. 2014	N	Y	Y	N	Y	N	Y	Y	Y	Y	N	7
Bronfort et al. 2009	N	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	8
H. Stapelman e J. Turp. 2008	N	N	Y	N	N	Y	Y	N	N	N	N	3
Bussing et al. 2012	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	0
E.E. Hansonn 2007	N	N	Y	N	N	N	N	N	N	N	N	1
Chaibi et al. 2011	N	N	Y	N	Y	Y	Y	Y	N	N	N	5
P. Posadzki e E. Ernst 2011	N	N	Y	N	Y	Y	Y	Y	N	N	N	5
C.F. De la Peñas et al.	N	Y	Y	N	Y	N	Y	Y	N	Y	N	6

2006												
J.A. Astin e E. Ernst 2002	N	N	Y	N	Y	Y	Y	N	N	N	N	4
Bronfort 2001	N	Y	Y	Y	Y	Y	N	N	N	Y	N	7

I risultati seguenti sono quelli ottenuti al termine della valutazione con AMSTAR *review metodologic Checklist*:

- Numero 2 Studi di ALTA qualità (Punteggio 8-11) [4], [5].
- Numero 11 Studi di MEDIA qualità (Punteggio 4-7) [1]–[3], [6]–[13].

Si è proceduto all’analisi degli studi sopra elencati in virtù della scelta di valutare solo dati derivanti da studi che metodologicamente potessero garantire MEDIA-ALTA qualità nella conduzione e descrizione degli stessi. Ciò al fine di soddisfare gli obiettivi di questo elaborato di tesi: in primis capire se nuove evidenze hanno riportato l’esistenza di altri trattamenti non farmacologici (con particolare riferimento alla terapia manuale), ugualmente efficaci nella gestione dell’emicrania, in secundis elencare altre strategie di gestione reperite in letteratura, anche se non migliori dei farmaci, che possano essere utili ai pazienti con emicrania.

3. RACCOLTA DATI E ANALISI

I risultati sono stati estratti e descritti da un singolo revisore leggendo titolo, abstract e full-text e valutando tramite AMSTAR *review metodologic Checklist* la qualità delle singole SRs.

Dagli studi inclusi è stato deciso di estrarre i seguenti dati, se riportati:

- Terapia somministrata
 - Non farmacologica
 - Manipolazioni vertebrali

- Mobilizzazioni articolari
 - Educazione per modificare stile di vita non corretto
 - Terapia fisica
 - Terapia caldo/freddo
 - Massaggio
 - Terapia specifica su tessuti molli (es., Trigger Points)
 - Stretching
 - Tecniche di rilassamento
 - Biofeedback
 - Agopuntura
- Gruppo di controllo
 - Nessun trattamento
 - Intervento sham
 - Intervento farmacologico
 - Intervento farmacologico + intervento non farmacologico
- Outcome
 - Dolore
 - Intensità degli attacchi
 - Durata degli attacchi
 - Frequenza degli attacchi
 - Qualità della vita
 - Disabilità
 - Utilizzo di analgesici
 - Attività della vita quotidiana
- Follow-up
 - Durata del follow up
 - Perdita del follow up

CAPITOLO TERZO

1. RISULTATI

I risultati ottenuti dall'analisi delle singole SRs verranno di seguito esposti e riassunti in **Tab.5**.

Sono riportati i valori di ES, RR e Pvalue in caso di presenza di Metanalisi nello studio preso in esame.

Terapia Manuale

Sotto il titolo di Terapia Manuale sono raccolte 5 SRs incluse in questo elaborato che indagano l'efficacia di: Manipolazioni vertebrali [1], [3], [5], [11]–[13], Massaggio [3], [5], Mobilizzazioni articolari [5].

Chaibi 2011 sottolinea quanto massaggio e manipolazioni spinali (eseguite da chiropratici) possano essere equiparate alla terapia farmacologica con propranololo e topiramato nella gestione profilattica dell'emicrania. Studi di Bronfort 2001 e 2009 sostengono che in soggetti con M l'utilizzo della manipolazione spinale è comparabile all'utilizzo della terapia farmacologica, ma con meno effetti collaterali. La combinazione di terapia farmacologica e manipolazioni vertebrali non ha fatto registrare valori rilevanti utilizzando come outcome l' Headache index (ES -0,1; 95% CI -0,5 , 0,3) rispetto alla sola somministrazione della terapia manipolativa [13]; la manipolazione simile al farmaco (ES -0,2; 95% CI-0,6 a 0,2) è migliore della mobilizzazione. Il trattamento è stato somministrato per 8 settimane per un totale di 14 sessioni [5].

Astin 2002 e Posadzki 2011 contraddicono quanto summenzionato, non riuscendo a ricavare dati utili ad affermare che la terapia manuale migliori la sintomatologia dei pazienti affetti da M in confronto alla somministrazione di terapia farmacologica nel gruppo controllo [11], rilevando, anzi, la presenza di effetti avversi in seguito a manipolazione spinale ("neck pain and soreness") , rispetto al gruppo di controllo trattato con mobilizzazioni articolari e terapia farmacologica. Si rimanda a Tab.5 per sintesi e dettagli degli studi.

Verrà discusso della qualità metodologica e coerenza tra gli studi analizzati nel capitolo “Discussione”.

Agopuntura

Sono state individuate 5 SRs che indagano l'efficacia dell'agopuntura [4], [5], [7], [8] ed agopuntura sham [9] come tecnica di trattamento.

La Metanalisi dei dati riscontrata negli studi di Linde 2011, Sun 2008, e Wang 2008 evidenziano maggiore efficacia dell'agopuntura sulla popolazione identificata come pazienti con M rispetto ai gruppi controllo (agopuntura sham, terapia farmacologica, nessun trattamento). Nello studio di Meissner 2013 è risultata comunque efficace agopuntura sham rispetto alla terapia placebo di tipo farmacologico. Solo lo studio di Cao 2011 non ha fatto registrare significativi miglioramenti in seguito a somministrazione di terapia con agopuntura.

Si rimanda a Tab.5 per sintesi e dettagli degli studi.

Verrà discusso della qualità metodologica e coerenza tra gli studi analizzati nel capitolo “Discussione”.

Terapia educativa, tecniche di rilassamento ed esercizio terapeutico

Tre SRs sono state individuate al fine di analizzare il trattamento dei pazienti affetti da M tramite TPE (therapeutic patient education) [2], tecniche di rilassamento ed esercizio terapeutico [5], [7].

Lo studio di Calvo 2014 evidenzia, anche tramite metanalisi, la presenza di forti prove di efficacia per il miglioramento della disabilità a medio termine, la riduzione della frequenza della cefalea dopo TPE ($p < 0,001$) nei pazienti affetti da emicrania. Moderate prove di efficacia indicano miglioramento nella qualità della vita nel medio termine. Tale approccio sembra avere efficacia anche nel miglioramento dei sintomi depressivi che spesso sono presenti nel tipo di paziente analizzato. La differenza tra la somministrazione di TPE e la non somministrazione sta nella possibilità di ridurre di tre volte l'utilizzo dei farmaci durante la fase acuta [25].

Bronfort 2009 riscontra limitate prove di efficacia riguardo al miglioramento dei pazienti con M trattati mediante una combinazione di tecniche quali: esercizio terapeutico/domiciliare e stretching, rispetto all'utilizzo di tecniche come biofeedback e tecniche di rilassamento.

Si rimanda a Tab.5 per sintesi e dettagli degli studi.

Verrà discusso della qualità metodologica e coerenza tra gli studi analizzati nel capitolo "Discussione".

Terapia Fisica

Sono state individuate 2 SRs che indagano la possibilità che la terapia fisica, in particolare modo TENS, laser terapia, terapia caldo/freddo, possa contribuire al trattamento dei soggetti affetti da M [4], [5].

Nello studio di Linde 2011 la terapia fisica non è risultata essere più efficace del trattamento con agopuntura, Bronfort 2009 evidenzia l'efficacia dei "pulsating electromagnetic fields" (PEMF) con miglioramento dei pazienti del gruppo sperimentale all' "headache index score", rispetto alla minore efficacia della terapia fisica placebo (PEMF placebo) (ES.0,9; 95% CI 02, 1,5). Sottolinea comunque minore efficacia della terapia fisica rispetto a tecniche che utilizzano biofeedback e tecniche di rilassamento,

Si rimanda a Tab.5 per sintesi e dettagli degli studi.

Verrà discusso della qualità metodologica e coerenza tra gli studi analizzati nel capitolo "Discussione".

Tab 5. Risultati degli studi inclusi

Autore	Anno	Tipologia di studio	Caratteristiche della popolazione	Criteri diagnostici	Intervento	Controllo	Outcome	Risultati	Punteggio AMSTAR	Note
A. Chaibi	2014	SRS	/	ICHD	/	/	/	/	5	La ricerca condotta ha consentito la valutazione di studi che considerassero esclusivamente CCTH, nonostante si parli di “primary chronic headaches” e sia esplicitamente descritto che nessuno studio trovato valuti la M.

P.K-Calvo	2014	SRs	Tot. Studi inclusi: 14. Tot partecipanti: 2236.	IHS	TPE	Terapia placebo (agopuntura sham, chirurgia sham, farmaco sham)	Intensità del dolore, frequenza della cefalea (SMD=-24, 95% CI: -0,48 , -=,01, P=0,03), disabilità dopo TPE (SMD =-1,02, CI 95%: -1,95 , -0,08, P=0,03), qualità della vita(SF-12) (AMD=0,36, CI 95% ; 0,05, 0,67, P=0,02), sintomi depressivi(HADQ, DASS, MADRS, BDI)	Forti prove di efficacia per il miglioramento della disabilità a medio termine, riduzione della frequenza della cefalea dopo TPE (p<0,001). Moderate prove di efficacia indicano miglioramento nella qualità della vita nel medio termine. Non evidenze per miglioramenti a breve termine o effetti su sintomi depressivi	7	Dati con metanalisi, necessità di studi qualitativamente migliori
-----------	------	-----	--	-----	-----	---	--	---	---	---

K. Meissner	2013	SRs	Tot. Studi inclusi: 79 Tot partecipanti: 9278. Età media: 39 anni. 79,8% dei partecipanti è di sesso F.	IHS	Agopuntura sham, chirurgia sham, farmaco sham	Terapia farmacologica	Frequenza degli attacchi, numero giorni in cui ci sono gli attacchi	i gruppi con trattamento agopuntura sham hanno fatto registrare migliore outcome rispetto al trattamento farmacologico e al gruppo che non ha ricevuto trattamento(OR 1,88 [95%CI, 1.30-2,72] e 4,57 [2,34 -8,82] rispettivamente)	6	Debolezza degli studi per la quasi impossibilità nella realizzazione dei gruppi in cieco
H. Cao	2012	SRs	Tot. Studi inclusi: 5. Tot. Partecipanti: 4419	TCM	agopuntura	No trattamento, placebo, terapia farmacologica convenzionale,	Valutazione secondo TCM	nessuna differenza dopo trattamento con agopuntura	5	basata sulla "syndrome differentiation" secondo la TCM, eterogeneità dei follow up

K. Linde	2011	SRs	Tot. Studi: 26. Totale partecipanti: 1151	IHS	Agopuntura	Terapia farmacologica di profilassi, agopuntura sham, tecniche di rilassamento, terapia fisica	Frequenza degli attacchi, intensità del dolore, utilizzo di analgesici, il tutto registrato su diario personale	agopuntura più efficace dell'intervento sham ($p<0,05$) e consigliabile in pazienti che rifiutano terapia farmacologica come trattamento di profilassi	8	non sono specificate le modalità con cui vengono somministrate le terapie descritte
A. Chaibi	2011	SRs	Tot. Studi: 7 Tot. Partecipanti: 706	✓	Massaggio, terapia fisica, manipolazione per mano di chiropratici	Terapia placebo	intensità del dolore, frequenza e durata degli attacchi	Gruppo massaggio migliore del gruppo controllo , miglioramento nel gruppo con terapia fisica e terapia di rilassamento , migliore anche il gruppo manipolazioni spinali	5	non sono specificate le modalità con cui vengono somministrate le terapie descritte, follow-up a 1 anno, non ben descritto il criterio per diagnosticare la M, non ben descritto il gruppo controllo

P. Posadzki	2011	SRS	Tot. Studi: 3 Tot. Partecipanti: 430	IHS	Manipolazione spinale	mobilizzazioni spinali, terapia farmacologica	Headache Index, frequenza, intensità, durata degli attacchi, disabilità	Manipolazioni spinali non raccomandate per il trattamento della M per presenza di effetti avversi, nessuna differenza con mobilizzazioni o trattamento farmacologico	5	Scarse prove di efficacia, dichiarata scarsa qualità degli studi selezionati.
G. Bronfort	2009	SRS	Tot. Studi: 22 Tot. Partecipanti: 2628	IHS	Massaggio, Trigger Points, terapia fisica, manipolazione spinale o mobilizzazione articolare, terapia caldo/freddo, esercizio terapeutico	placebo, nessun trattamento	intensità del dolore, Headache Index, frequenza e durata degli attacchi, utilizzo di analgesici, disabilità, qualità della vita	manipolazione simile al farmaco(ES -0,2; 95% CI -0,6 a 0,2) e migliore della mobilizzazione. Terapia fisica migliore di terapia fisica placebo(ES0,9;95% CI 0,2 a 1,5). Esercizio terapeutico, stretching, terapia caldo/freddo sono meno efficaci di terapia con biofeedback e delle tecniche di rilassamento (ES -0,6; 95% CI -1,1 a -0,1)	8	Dichiarata Scarsa qualità degli studi selezionati

Y. Sun	2008	SRs	Tot. Studi: 31 Tot. Partecipanti: 3916 Età media: 37	/	agopuntura, educazione del paziente, terapia farmacologica	Agopuntura sham, farmaco sham, massaggio	intensità, frequenza degli attacchi di M, qualità della vita (SF-36)	L'agopuntura è più efficace dell'agopuntura sham (RR 1,19 [95% CI: 1,08, 1,30]) e della terapia farmacologica (RR 1,80 [95% CI: 1,16, 2,81])	6	eterogeneità degli studi in termini di popolazione ed outcome.
Y. Wang	2008	SRs	Tot. Studi: 17. Tot. Partecipanti: 2097	IHS	Agopuntura	Nessun trattamento, agopuntura sham, terapia farmacologica, terapie della TCM	Frequenza ed intensità degli ataccchi di M	Solo agopuntura (RR 1,55; 95% CI 1,27, 1,88) o in combinazione con la terapia farmacologica è più efficace della sola terapia farmacologica	7	Dichiarata Scarsa qualità e validità degli studi inclusi nella revisione. Solo letteratura cinese

C.F. De la Peñas	2006	SRs	/	✓	Manipolazione spinale	/	/	Utilizzo di altre terapie in concomitanza alla manipolazione spinale, come Trazioni manuali, massaggio profondo combinato con laser terapia, farmacoterapia rendono difficile la valutazione dell'efficacia della terapia principale di intervento	6	Dichiarata Scarsa qualità degli studi selezionati
J.A. Astin	2002	SRs	Tot. Studi: 9 Tot. Partecipanti: 760	✓	Manipolazione spinale	Terapia farmacologica, terapia sham o placebo, mobilizzazioni sham	Headache index, frequenza e durata ed i degli attacchi, disabilità, utilizzo di analgesici	Non è chiaro se la manipolazione spinale contribuisca a migliorare i sintomi legati alla M rispetto al gruppo terapia farmacologica. Un follow up a 4 settimane non è risultato sufficiente per determinarlo	4	Descrive cosa si intende per manipolazione, variano i gruppi di controllo tra studi primari, dichiarata bassa qualità degli studi

G. Bronfort	2001	SRs	Tot. Studi: 9 Tot. Partecipanti: 683	IHS	Manipolazione spinale	terapia farmacologica, terapia farmacologica + manipolazione spinale	Intensità del dolore, disabilità, durata e frequenza degli attacchi	L'utilizzo della manipolazione spinale è comparabile all'utilizzo della terapia farmacologica, ma con meno effetti collaterali. La combinazione di terapia farmacologica e manipolazioni vertebrali non ha fatto registrare valori rilevanti	7	Descrive cosa intende per manipolazione, follow-up a 1 anno, esplica perché efficace la manipolazione spinale, dichiara studi di bassa qualità.
-------------	------	-----	---	-----	-----------------------	--	---	--	---	---

CAPITOLO QUARTO

1. DISCUSSIONE

In seguito alle ricerche ed analisi eseguite sono stati inserite, per la realizzazione della OvR, 13 SRs che soddisfacessero i criteri di elegibilità.

Solamente 2 SRs hanno ottenuto un punteggio di ALTA QUALITÀ in seguito ad applicazione della *AMSTAR review metodologic Checklist* [4], [5], 11 SRs hanno ottenuto un punteggio di MEDIA QUALITÀ.

Il grado di bontà di una OvR è strettamente legato alla qualità dei dati estratti durante l'analisi delle SRs reperite in letteratura, e questi stessi dati sono legati alla qualità dei dati dei singoli studi primari inclusi in ogni singola revisione sistematica. Ciò va considerato nel momento in cui vengono interpretati i risultati di una OvR.

Potenziati bias intrinseci alla stesura di questo elaborato possono riguardare: la presenza di un singolo revisore, ricerca limitata all'ambito elettronico con impossibilità da parte del revisore di accedere a motori di ricerca come EMBASE (perché a pagamento), ricerca limitata alle lingue italiana ed inglese.

Dal confronto delle SRs, pareri discordi possono essere ricavati su quale trattamento possa avere maggiore efficacia per migliorare intensità del dolore, disabilità, frequenza degli attacchi e durata degli stessi, nei pazienti affetti da M.

Nonostante la presenza di studi metodologicamente selezionati come ALTA QUALITÀ in questa OvR, gli studi primari contenuti in questi ultimi, come dichiarato dagli autori delle SRs, non superano il livello medio in termini di qualità metodologica [4], [5]. Un problema rilevante per le revisioni sistematiche che studiano il trattamento dei pazienti affetti da M riguarda l'insufficiente comunicazione dei risultati (solo alcune delle revisioni analizzate presentavano dati di metanalisi [2], [4], [5], [7]–[9], [13]) e la grande variabilità delle misure di outcome: headache index [27], durata degli attacchi, dolore e disabilità [28], così come frequenza degli attacchi, intensità durata e disabilità ed uso di farmaci descritti in altro modo da altri autori [29]. Misura di frequenza degli attacchi, intensità degli attacchi e utilizzo di analgesici sono misure di outcome che

necessitano di un tempo di follow-up maggiore di quello utilizzato (1 anno) negli studi inclusi nella revisione.

Gli studi che indagano tecniche di terapia manuale [3], [5], [6], [13] non chiarificano differenze tra tecniche manipolative e tecniche di mobilizzazione, e non definiscono cosa è inteso per tecnica manipolativa e quale tecnica manipolativa nello specifico è applicata. Solamente lo studio di Astin 2002 [11] esplica cosa gli autori degli studi primari selezionati intendano per manipolazione (low-amplitude, high velocity thrust applicato alle vertebre “portate oltre” il fisiologico range di movimento, senza eccedere i limiti anatomici) [26].

Lo studio di Chaibi 2011 [3] esamina la somministrazione di terapia manipolativa esclusivamente da parte di chiropratici. Il resto delle altre revisioni non specifica se le manipolazioni siano somministrate da chiropratici, medici o fisioterapisti.

Molti RCT presi in esame dalle revisioni incluse nella OvR, che indagano gli effetti della terapia manuale per il trattamento della M, presentano numerosi punti metodologicamente deboli [1]. Quanto rilevato è in linea con la review di C.F. De La Peñas 2006, il quale conclude che sono pochi gli RCT indaganti l’efficacia delle manipolazioni/mobilizzazioni spinali per l’emicrania, e la loro qualità è generalmente bassa [12].

Nelle revisioni aventi ad oggetto l’ agopuntura [4], [7], [9] non viene mai descritto il metodo di applicazione della tecnica agopuntoria e se questa sia somministrata al paziente, durante tutte le sessioni, sempre dallo stesso agopuntore. Ciò potrebbe determinare delle variabili sull’ efficacia del trattamento non prese in considerazione dagli autori degli studi primari. Solamente lo studio di Wang 2008 [8] descrive la tecnica agopuntoria applicata negli studi primari da lui considerati. Bias considerato da Wang 2008 è che la letteratura analizzata sia limitata esclusivamente a quella Cinese.

Le revisioni che indagano l’utilizzo di terapia educativa, tecniche di rilassamento ed esercizio terapeutico [2], [5], [7] descrivono come l’approccio ai pazienti affetti da M, tramite tecniche focalizzate a modificare le attività della vita quotidiana non corrette, il lavoro sulle strategie di coping, oltre che sul favorire attività di tipo aerobico e tecniche di rilassamento, possano favorire un miglioramento negli outcome. Anche queste SRs mostrano dei punti deboli per quel che riguarda la conduzione metodologica. Ad esempio, gli autori parlano della difficoltà riscontrata nella selezione degli studi in cui si tentava di

somministrare in cieco la terapia di tipo educazionale (dal vivo o mediante internet session) per la modifica degli stili di vita riconosciuti come fattori di rischio per M: si è ovviato a ciò dichiarando che i pazienti ed i fisioterapisti che avessero somministrato la terapia non avrebbero avuto bisogno di essere in cieco perché attivamente coinvolti nell'acquisizione delle skills. Sebbene possa sembrare complicato, sarebbe interessante che futuri studi focalizzassero l'attenzione sul miglioramento e applicassero tecniche di analisi in cieco per queste discipline.

Le tecniche di rilassamento e di esercizio terapeutico non sono descritte.

Una sola revisione riporta lo studio di terapia fisica come tecnica di trattamento descrivendo come la PEMF (Pulsating Electro Magnetic Field) sia risultata efficace riportando miglioramento all' Headache Activity Index rispetto alla PEMF sham ad un mese dal trattamento (ES. 0,9; 95% CI 0,2 , 1,5). Non viene descritta però la localizzazione degli elettrodi e la posologia di trattamento [5].

Una revisione inclusa nella OvR indaga nello specifico gli effetti del trattamento placebo/sham in pazienti affetti da M: agopuntura sham, chirurgia sham si rivelano più efficaci del trattamento farmacologico sham [30], [31], [32]. Sembra che il contesto e il significato intrinseco del trattamento (placebo) sia più importante del veicolo con cui tale trattamento è somministrato [33], [34]. I pazienti sembrano sviluppare grandi aspettative riguardo a trattamenti quali agopuntura sham e chirurgia sham, in quanto idealizzano la complessità del "rituale terapeutico" [35]. Debolezza degli studi analizzata è imputabile all'impossibilità della somministrazione di terapia a gruppi in cieco [9].

CAPITOLO QUINTO

1. CONCLUSIONI

Sono stati riscontrati limiti importanti durante la redazione di questa OvR: ad esempio eterogeneità dei risultati nelle revisioni incluse, degli outcome e nei follow-up. Ciò ha potuto determinare difficoltà nel raggiungimento di una conclusione che sia univoca e dimostrabile. Questo rende difficile per gli operatori sanitari prendere delle decisioni evidence based riguardo a quale sia il trattamento più efficace da somministrare a paziente affetto da emicrania.

Nonostante la scarsa qualità metodologica degli studi primari analizzati dalle revisioni incluse in questa OvR, sembra che una combinazione degli approcci farmacologici e non farmacologici possa rappresentare la via migliore per la gestione dell'emicrania e, più in generale, del dolore cronico del paziente, nonostante alcuni studi evidenzino la possibilità di effetti avversi in seguito a somministrazione di terapie di tipo non farmacologico. Un approccio EBP che comporti un approccio multidisciplinare al paziente affetto da emicrania può essere considerato la strategia migliore per la gestione della patologia. L'approccio farmacologico in combinazione all'approccio non farmacologico (Terapia manuale, Terapia educativa e agopuntura) sembra garantire, quindi, la via da seguire per il trattamento dell'emicrania.

Implicazioni per la ricerca

L'eterogeneità degli studi analizzati dalle revisioni incluse in questa OvR suggerisce che futuri studi condotti in modo metodologicamente migliore potranno dare risposte più efficienti per il trattamento del paziente con emicrania. Studi futuri dovrebbero attuare uno sforzo concreto al fine di documentare in maniera sistematica effetti collaterali ai trattamenti farmacologici e non ed assicurarsi che essi siano esaurientemente riferiti. In particolare, è necessario comparare gli effetti a lungo termine dei trattamenti non farmacologici con gli effetti dei farmaci utilizzati in prima linea per la profilassi e la gestione del paziente affetto da emicrania.

BIBLIOGRAFIA ARTICOLI INCLUSI

- 1 P. Posadzki and E. Ernst, “Spinal manipulations for the treatment of migraine: a systematic review of randomized clinical trials.,” *Cephalalgia*, vol. 31, no. 8, pp. 964–970, 2011.
- 2 P. Kindelan-calvo, “HEADACHE & FACIAL PAIN SECTION Review Article Effectiveness of Therapeutic Patient Education for Adults with Migraine . A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized,” pp. 1619–1636, 2014.
- 3 A. Chaibi, P. J. Tuchin, and M. B. Russell, “Manual therapies for migraine: A systematic review,” *J. Headache Pain*, vol. 12, no. 2, pp. 127–133, 2011.
- 4 K. Linde, G. Allais, B. Brinkhaus, E. Manheimer, and A. Vickers, “Acupuncture for migraine prophylaxis,” no. 1, pp. 1–87, 2011.
- 5 Bronfort G, Nilsson N, Haas M, Evans RL, Goldsmith CH, Assendelft WJJ, Bouter Lm, "Non-invasive physical treatments for chronic/recurrent headache, 2009 p. 1-96. The Cochrane library.
- 6 A. Chaibi and M. Russell, “Manual therapies for primary chronic headaches: a systematic review of randomized controlled trials,” *J. Headache Pain*, vol. 15, no. 1, p. 67, 2014.
- 7 Y. Sun and T. J. Gan, “Acupuncture for the management of chronic headache: A systematic review,” *Anesth. Analg.*, vol. 107, no. 6, pp. 2038–2047, 2008.
- 8 S. W. Scott and M. Hons, “Acupuncture for Migraine : A Systematic Review,” *Medicine (Baltimore)*, vol. 1, no. 1, pp. 3–14, 2006.
- 9 K. Meissner, M. Fässler, G. Rücker, J. Kleijnen, A. Hróbjartsson, A. Schneider, G. Antes, and K. Linde, “Differential effectiveness of placebo treatments: a systematic review of migraine prophylaxis.,” *JAMA Intern. Med.*, vol. 173, no. 21, pp. 1941–51, 2013.

10 H. Cao, S. Bouchier, and J. Liu, “Does Syndrome Differentiation Matter? A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials in Cochrane Reviews of Acupuncture,” *Med. Acupunct.*, vol. 24, no. 2, pp. 68–76, 2012.

11 J. a Astin and E. Ernst, “The effectiveness of spinal manipulation for the treatment of headache disorders: a systematic review of randomized clinical trials,” *Cephalalgia*, vol. 22, no. 8, pp. 617–623, 2002.

12 César Fernández -de-las-Penas, C. Alonso-blanco, Jesus San Romàn, Juan C. Miangolarra-PAge “Methodological Quality of Randomized controlled trials of spinal manipulation and mobilization in tension-type headache, Migraine, and Cervicogenic Headache.” p .160-169, *J Orthop Sport Phys Ther* 36 n. 3 MArch 2006

13 G. Bronfort, W. J. J. Assendelft, R. Evans, M. Haas, and L. Bouter, “Efficacy of spinal manipulation for chronic headache: A systematic review,” *J. Manipulative Physiol. Ther.*, vol. 24, no. 7, pp. 457–466, 2001.

14 M. Linde, “Migraine: A review and future directions for treatment,” *Acta Neurol. Scand.*, vol. 114, no. 2, pp. 71–83, 2006.

15 P. Kropp, M. Siniatchkin, and W.-D. Gerber, “On the pathophysiology of migraine--links for ‘empirically based treatment’ with neurofeedback,” *Appl. Psychophysiol. Biofeedback*, vol. 27, no. 3, pp. 203–213, 2002.

16 Blau J. Migraine prodromes separated from the aura: complete migraine. *Br Med J* 1980;281:658-60

17 Linde M, Dahalof C, Attitudes and burden of disease among self-considered migraineurs. A nation-wide, population based survey in Swaden. *Cephalalgia* 2004;24:455-65

- 18** Rasmussen B, Stewart W – Epidemiology of migraine. In: olesen j, Tfelt-Hansen P, Welch k eds. The headaches, 2nd edn. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000;227-33
- 19** Takeshima T, Ishizaki K, Fukuhara Y et al., Population-based door-to-door survey of migraine in Japan: the Daisen study. Headache 2004;44:8-19
- 20** Lipton R, Stewart w, Diamond S, Diamond M, Reed M, Prevalence and burden of migraine in the United States: data from the American Migraine Study II, Headache 2001;41:646-57.
- 21** Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. BMC Medical Research Methodology. 2007; 7: 10
- 22** M. Linde, “Migraine: A review and future directions for treatment,” Acta Neurol. Scand., vol. 114, no. 2, pp. 71–83, 2006.
- 23** R. Bryans, M. Descarreaux, M. Duranleau, H. Marcoux, B. Potter, R. Ruegg, L. Shaw, R. Watkin, and E. White, “Evidence-based guidelines for the chiropractic treatment of adults with headache,” J. Manipulative Physiol. Ther., vol. 34, no. 5, pp. 274–289, 2011.
- 24** A. Mauskop, “Nonmedication, alternative, and complementary treatments for migraine,” Contin. Lifelong Learn. Neurol., vol. 18, no. 4, pp. 796–806, 2012.
- 25** Rothrock JF, Parada VA, Sims C, et al. The impact of intensive patient education on clinical outcome in a clinic-based migraine population. Headache 2006; 46(5):726-31.

- 26** Tuchin PJ, Pollard H, Bonello R. A randomized controlled trial of chiropractic spinal manipulative therapy for migraine. *J Manipulative Physiol Ther* 2000; 23:91-5
- 27** Nelson CF, Bronfort G, Evans R, Boline P, Goldsmith C and Anderson AV. The efficacy of spinal manipulation, amitriptyline and the combination of both therapies for the prophylaxis of migraine headache. *J Manipulative Phys Ther* 198; 21:511-519
- 28** Parker GB, Tupling H and Pryor DS. Controlled trial of cervical manipulation for migraine. *Aust N A J Med* 1978; 8; 589-593
- 29** Tuchin PJ, Pollard H and Bonello R. A randomized controlled trial of chiropractic spinal manipulative therapy for migraine. *J Manipulative Physiol Ther* 2000; 23:91-95.
- 30** Kaptchuk , Stason WB, Davis RB, et al. Sham device vs inert pill: randomised controlled trial of two placebo treatments. *BMJ*. 2006; 332(7538):391-397
- 31** Hróbjartsson A, Gotzsche PC. Placebo interventions for all clinical condition. *Cochrane database Syst Rev*. 2010; (1): CD003974
- 32** Linde K, Niemann K, Meissner K. Are sham acupuncture interventions more effective than (other) placebos? A re-analysis of data from the Cochrane review on placebo effects. *Forsch Komplementmed*. 2010; 17(5):259-264
- 33** Di Blasi Z, Harkness E, Ernst E, Georgiou A, Kleijnen J. Influence of context effects on health outcomes: a systematic review. *Lancet*. 2001, 357 (9258): 757-762.
- 34** Benedetti F, Amanzio M. The placebo response: how words and rituals change the patient's brain. *Patient Educ Couns*. 2011; 84 (3):413-419.

35 Kaptchuk TJ, Placebo studies and ritual theory: a comparative analysis of Navajo, acupuncture and biomedical healing. *Philos Trans R. Soc Land B Biol Sci* 2011; 366 (1572): 1849-1858

36 Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Medical Research Methodology*. 2007; 7: 10

37 Andlin-Sobocki P, Jönsson B, Wittchen HU, Olesen J. Cost of disorders in Europe. *Eur J Neurol*. 2005 Jun;12 Suppl 1:1-27.

38 Hu XH, Markson LE, Lipton RB, Stewart WF, Berger ML. Burden of migraine in the United States: disability and economic costs. *Arch Intern Med*. 1999 Apr 26;159(8):813-8

39 Dodick DW, Silberstein S, Saper J, Freitag FG, Cady RK, Rapoport AM, Mathew NT, Hulihan J, Crivera C, Rupnow MF, Mao L, Finlayson G, Greenberg SJ. The impact of topiramate on health-related quality of life indicators in chronic migraine. *Headache*. 2007 Nov-Dec;47(10):1398-408.

40 Holroyd KA, Penzien DB. Pharmacological versus non-pharmacological prophylaxis of recurrent migraine headache: a meta-analytic review of clinical trials. *Pain*. 1990 Jul;42(1):1-13.

41 Nestoriuc Y, Martin A. Efficacy of biofeedback for migraine: a meta-analysis. *Pain*. 2007 Mar;128(1-2):111-27. Epub 2006 Nov 2. Review.

APPENDICE 1

AMSTAR – a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews.

1. Was an 'a priori' design provided?

The research question and inclusion criteria should be established before the conduct of the review.

2. Was there duplicate study selection and data extraction?

There should be at least two independent data extractors and a consensus procedure for disagreements should be in place.

3. Was a comprehensive literature search performed?

At least two electronic sources should be searched. The report must include years and databases used (e.g., Central, EMBASE, and MEDLINE). Key words and/or MESH terms must be stated and where feasible the search strategy should be provided. All searches should be supplemented by consulting current contents, reviews, textbooks, specialized registers, or experts in the particular field of study, and by reviewing the references in the studies found.

4. Was the status of publication (i.e. grey literature) used as an inclusion criterion?

The authors should state that they searched for reports regardless of their publication type. The authors should state whether or not they excluded any reports (from the systematic review), based on their publication status, language etc.

5. Was a list of studies (included and excluded) provided?

A list of included and excluded studies should be provided.

6. Were the characteristics of the included studies provided?

In an aggregated form such as a table, data from the original studies should be provided on the participants, interventions and outcomes. The ranges of characteristics in all the studies analyzed e.g., age, race, sex, relevant socioeconomic data, disease status, duration, severity, or other diseases should be reported.

7. Was the scientific quality of the included studies assessed and documented?

'A priori' methods of assessment should be provided (e.g., for effectiveness studies if the author(s) chose to include only randomized, double-blind, placebo controlled studies, or allocation concealment as inclusion criteria); for other types of studies alternative items will be relevant.

8. Was the scientific quality of the included studies used appropriately in formulating conclusions?

The results of the methodological rigor and scientific quality should be considered in the analysis and the conclusions of the review, and explicitly stated in formulating recommendations.

9. Were the methods used to combine the findings of studies appropriate?

For the pooled results, a test should be done to ensure the studies were combinable, to assess their homogeneity (i.e., Chi-squared test for homogeneity, I²). If heterogeneity exists a random effects model should be used and/or the clinical appropriateness of combining should be taken into consideration (i.e., is it sensible to combine?).

10. Was the likelihood of publication bias assessed?

An assessment of publication bias should include a combination of graphical aids (e.g., funnel plot, other available tests) and/or statistical tests (e.g., Egger regression test, Hedges-Olken).

11. Was the conflict of interest included?

Potential sources of support should be clearly acknowledged in both the systematic review and the included studies.

Shea *et al.* *BMC Medical Research Methodology* 2007 7:10 doi:10.1186/1471-2288-7-10

Additional notes (in italics) made by Michelle Weir, Julia Worswick, and Carolyn Wayne based on conversations with

Bev Shea and/or Jeremy Grimshaw in June and October 2008 and July and September 2010.

APPENDICE 2

- **PUBMED – Strategia di ricerca**

L'accesso al database è gratuito e nella pagina di ricerca, dopo aver selezionato tutti i database disponibili, è stata inserita la frase booleana di ricerca.

Pagina di ricerca:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?otool=iitamsublib>

Frase booleana:

(Chiropractic[MH] OR Manipulation, Osteopathic[MH] OR Musculoskeletal Manipulations[MH] OR Chiropractic OR Joint Mobilization* OR Manipulative OR Manual Therap* OR “Muscle Strengthening” OR “Muscle Stretching” OR Myofascial* OR Osteopathic Manipulation* OR “Proprioceptive Neuromuscular Facilitation” OR Spinal Manipulation* OR “Static Stretching” OR Trigger Point* OR Exercise Movement Techniques[MH] OR Exercise Therapy[MH] OR Manipulation, Orthopedic[MH] OR Massage[MH] OR Muscle Relaxation[MH] OR Muscle Stretching Exercises[MH] OR Osteopathic Medicine[MH] OR Traction[MH] OR “Clinical Reasoning” OR “Exercise Therapy” OR “Joint Range of Motion” OR Joint Stabilization* OR Manipulation* OR Manual Intervention* OR “Massage” OR Mobilization* OR Motor Control* OR “Motor Learning” OR “Muscle Relaxation” OR “Muscle Strength Training” OR Neurodynamic* OR “Orthopedic Manipulation” OR Osteopathic* OR “Osteopathic Medicine” OR “Passive Range of Motion” OR “Passive Stretching” OR “Physical Therapy” OR Physiotherapy OR PNF OR Postural OR Postural Adjustment* OR “Postural Balance” OR “Postural Control” OR “Postural Stability” OR “Range of Motion” OR “Reflexology” OR Stabilization* OR Stretching OR Thrust* OR Traction OR behavior therapy[MH] OR

orthoses OR taping OR splinting OR respiratory therapy[MH] OR neurodevelopmental therap* OR neurofacilitation OR acupuncture therapy[MH]) AND ("migraine disorders"[MH] AND "therapeutics"[MH] NOT "drug therapy"[MH])

Filtri attivi: Meta-Analysis, Systematic Reviews, Review, Humans, English, Italian, Adult: 19+ years

Risultati: 20 totali – 11 dopo lettura titolo abstract e full text

- **PEDro – Strategia di ricerca**

L'accesso a questo database è gratuito, tuttavia, le pagine di ricerca semplice non permettono l'inserimento di frasi booleane complesse, non prevedono l'uso dell'operatore booleano NOT e non permettono di inserire operatori booleani diversi nella stessa frase. Si è scelto, quindi, di utilizzare la pagina di ricerca avanzata inserendo nella sezione "*Abstract & Title*" la parola migraine e avviare la ricerca solo dopo aver selezionato una forma di terapia alla volta tra quelle proposte nella sezione "*Therapy*". Solo successivamente sono state selezionate le revisioni da valutare.

Si riscontrano per:

- Acupuncture: 19 Revisioni
- Behaviour modification: 5 Revisioni
- Education: 0 Revisioni
- Electrotherapies, heat, cold: 9 Revisioni
- Fitness training: 2 Revisioni
- Orthoses, splinting, taping: 1 Revisione
- Respiratory therapy: 0 Revisioni
- Skill training: 7 Revisioni
- Stretching, mobilisation, manipulation, massage: 13 Revisioni

Confrontando i risultati ottenuti ed eliminando gli studi che risultano presenti come “doppione” per ogni strategia di ricerca utilizzata il numero totale di revisioni ottenuto è di **22** dopo analisi di titolo, abstract e full-text.

Pagina di ricerca:

<http://search.pedro.org.au/advanced-search>

- **COCHRANE – Strategia di ricerca**

L’accesso a questo database è gratuito.

Pagina di ricerca:

<http://www.cochranelibrary.com/>

Frase booleana:

"migraine disorders" AND other therapy NOT drug therapy

Risultati: numero **2** Revisioni non reperite già attraverso strategie summenzionate.