



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. 2017/2018

Campus Universitario di Savona

Effetti dell'attività fisica sui disturbi del sonno in pazienti con dolore cronico: revisione sistematica della letteratura

Candidato:

Laura Valentinelli

Relatore:

Valentina Lazzari

ABSTRACT

Presupposti teorici. Considerando le numerose evidenze che suggeriscono un'elevata prevalenza del disturbo del sonno in chi soffre di dolore muscolo-scheletrico, in particolare nella condizione di cronicità, risulta opportuno considerare il disturbo del sonno all'interno del trattamento con proposte terapeutiche adeguate. Le due principali possibilità terapeutiche per la gestione del disturbo del sonno sono le tecniche cognitivo-comportamentali e la farmacoterapia, che necessitano specifiche competenze per essere applicate. Tuttavia in letteratura cresce l'interesse verso il ruolo dell'attività fisica nel *management* del disturbo del sonno in chi soffre di dolore muscolo-scheletrico cronico.

Obiettivi. Comprendere se l'attività fisica possa rappresentare un'efficace proposta terapeutica nel trattamento del disturbo del sonno nei pazienti con dolore muscolo-scheletrico cronico.

Materiali e metodi. E' stata effettuata una revisione sistematica utilizzando le banche dati Medline, PEDro e Cochrane Library, selezionando *Randomized Clinical Trial* (RCT), disponibili in *full text*, in lingua italiana, inglese o spagnola, che esaminano l'efficacia dell'attività fisica nel trattamento del disturbo del sonno (considerato come *outcome* primario o secondario) in soggetti con dolore muscolo-scheletrico cronico, confrontando diverse tipologie di attività fisica tra di esse oppure rispetto a trattamenti passivi. Gli studi inclusi sono stati valutati tramite la *PEDro scale* e il *Risk of Bias Tool*.

Risultati. 10 studi RCT hanno soddisfatto i criteri di eleggibilità. 4 studi confrontano tra loro varie tipologie attività fisica; 6 indagano l'efficacia dell'attività fisica rispetto a trattamenti passivi. Gli studi inclusi sono stati redatti con una scarsa qualità metodologica e presentano elevato rischio di *bias* secondo le scale PEDro e *Risk of Bias*.

Discussione. Gli studi in letteratura dimostrano l'efficacia di qualsiasi tipologia di attività fisica nel miglioramento della qualità del sonno nei pazienti con dolore muscolo-scheletrico cronico, sebbene la pratica di discipline che integrano elementi di fisicità e spiritualità potrebbero avere un impatto maggiore. Emergerebbe una correlazione tra riduzione del dolore e riduzione dei disturbi del

sonno in questi soggetti attraverso la pratica di proposte terapeutiche attive. Maggiore è la durata del *training*, di minimo 4 settimane, maggiore è l'efficacia del trattamento e la durata degli effetti ottenuti a distanza di tempo.

Conclusioni. L'attività fisica, liberamente scelta dal paziente in base alle sue preferenze, rappresenta un trattamento efficace nella riduzione dei disturbi del sonno nei pazienti con dolore muscoloscheletrico cronico.

Parole chiave. "*sleep disorders*", "*insomnia*", "*chronic musculoskeletal pain*", "*physical activity*", "*exercise*".

INDICE

INTRODUZIONE	1
1. PRESUPPOSTI TEORICI	3
1.1 Definizione di insonnia	3
1.2 Associazione tra insonnia e dolore muscolo-scheletrico	4
1.3 Modelli interpretativi della relazione tra insonnia e dolore	5
1.4 Substrato bio-psico-sociale della relazione tra insonnia e dolore	6
1.5 Il trattamento dell'insonnia e l'attività fisica	8
2. MATERIALI E METODI	13
2.1 Banche dati e stringhe di ricerca	13
2.2 Criteri di inclusione ed esclusione	13
2.3 Processo di <i>screening</i>	14
2.4 Valutazione della qualità metodologica	14
2.5 Estrazione dei risultati	15
3. RISULTATI	17
3.1 Selezione degli studi	17
3.2 Qualità metodologica degli studi	19
3.3 Sintesi dei risultati	22
4. DISCUSSIONE	31
4.1 Qual è la tipologia di attività fisica più efficace?	33
4.2 È più efficace un trattamento attivo o uno passivo?	35
4.3 L'efficacia del trattamento dipende dalla durata del programma di esercizio?	38
4.4 Consistenza del lavoro e implicazioni per la ricerca	39
5. CONCLUSIONI	41
BIBLIOGRAFIA	43
APPENDICE	49

INTRODUZIONE

In letteratura sono proposte due principali scelte terapeutiche per la gestione dei disturbi del sonno, le tecniche cognitivo-comportamentali e la farmacoterapia, che necessitano specifiche competenze per essere applicate. L'attività fisica, invece, viene definita dalle principali linee guida un trattamento estremamente efficace nella gestione del dolore muscolo-scheletrico cronico. Vista la forte associazione tra disturbi del sonno e dolore cronico, è possibile supporre che l'attività fisica determini un effetto non solo sul dolore cronico ma che modifichi anche la qualità del sonno di questi pazienti.

L'obiettivo del lavoro di tesi è, dunque, comprendere se l'attività fisica sia in grado di modificare i disturbi del sonno nei pazienti con dolore cronico.

Nella prima parte dell'elaborato viene fornito un inquadramento teorico sui principali temi oggetto della tesi. Sulla base delle più recenti linee guida, viene definita la condizione di insonnia e vengono descritte le componenti dei disturbi del sonno. Successivamente vengono approfondite la prevalenza e l'associazione tra disturbi del sonno e dolore muscolo-scheletrico con particolare riferimento alla condizione di LBP, proponendo una sintesi delle evidenze attualmente presenti in letteratura. Inoltre, il *background* teorico si compone di un'ulteriore sezione che tenta di descrivere il possibile substrato bio-psico-sociale presente alla base della correlazione tra disturbi del sonno e dolore. Infine, vengono esposte le principali terapie dell'insonnia descritte dalle linee guida più recenti e la proposta da parte di recenti studi di sfruttare l'attività fisica per migliorare i disturbi del sonno.

A questo capitolo fa seguito la descrizione dei materiali e metodi attraverso i quali è stato realizzato il processo di raccolta, selezione e inclusione degli articoli scientifici del lavoro di tesi.

La seconda parte del lavoro di tesi è composta dalla sezione risultati e discussione. *In primis* vengono presentati i risultati ricavati dall'analisi degli studi inclusi, fornendo anche sintesi schematiche organizzate in tabelle. Viene proposta inoltre una valutazione qualitativa degli studi inclusi nel lavoro di tesi.

Nella sezione della discussione del lavoro trovano spazio il confronto e l'analisi critica dei risultati, con l'intento di rispondere agli obiettivi dichiarati. Vengono

inoltre individuati spunti per la ricerca futura, implicazione cliniche e vengono dichiarati i limiti del presente lavoro.

Nelle conclusioni si riassume il lavoro di tesi, precisando i principali *key points* risultati della revisione.

1. PRESUPPOSTI TEORICI

1.1 Definizione di insonnia

Secondo le più recenti linee guida⁽¹⁾, i disturbi del sonno sono definiti come “un problema soggettivo riguardante l’inizio, il mantenimento o la durata del sonno, o la scarsa qualità ed efficacia del sonno nonostante adeguate opportunità di dormire, e che si manifesta con qualsiasi forma di deficit durante il giorno”, come ad esempio fatica o malessere, deficit di attenzione, memoria e concentrazione, alterazione della *performance* lavorativa e scolastica, irritabilità, sonnolenza, perdita di motivazione o energia, frequenti errori o incidenti durante la guida, cefalee, disturbi gastrointestinali, preoccupazione riguardo al sonno. Tale definizione evidenzia gli effetti di questa problematica sulla vita del soggetto, in ottica biopsicosociale, sottolineando che “i pazienti con insonnia cronica presentano *impairments* quotidiani negli aspetti cognitivi, umorali e di *performance* che impattano sul paziente stesso, sulla sua famiglia, gli amici, i colleghi e su chi se ne prende cura”⁽¹⁾.

È importante ribadire come l’insonnia non sia definita solo come la perdita del sonno totale ma anche come una condizione che può inficiare altri parametri relativi al sonno, come rappresentato nella figura sottostante (Figura 1).

Figura 1. Le componenti dei disturbi del sonno (informazioni tratte da Sateia et al.⁽¹⁾)



I disturbi del sonno, infatti, possono manifestarsi come alterazione di parametri oggettivi e misurabili, come ridotta durata totale del sonno, aumento del tempo necessario per addormentarsi, aumento dell'attività durante il sonno, oppure come modificazioni di aspetti soggettivi, riferiti dal paziente stesso, quali una ridotta qualità del sonno, ridotta efficacia del sonno, minore soddisfazione data dal riposo, presenza di alterazioni nelle funzioni quotidiane o maggiore *distress* del sonno.

1.2 Associazione tra insonnia e dolore muscolo-scheletrico e LBP

È stata rilevata un'elevata prevalenza di disturbi del sonno in persone affette da dolore muscolo-scheletrico (patologie reumatologiche quali fibromialgia e artrosi, dolore in vari distretti per esempio arti inferiori, lombare e cervicale).

In particolare nella popolazione con CLBP questa si colloca tra il 58% e il 71%^(2, 3, 4, 5), lievemente inferiore nei soggetti con ACLB stimata al 55%⁽⁶⁾. Si tratta di percentuali rilevanti, considerando che nella popolazione generale la prevalenza di insonnia è del 15%⁽⁷⁾. Inoltre uno studio epidemiologico condotto su larga scala riporta una forte associazione tra LBP e disturbi del sonno, individuando un OR pari a 2,37⁽⁸⁾.

L'associazione è indagata misurando il disturbo del sonno nei diversi aspetti che concorrono a definirlo e considerando il LBP nei diversi domini della condizione bio-psico-sociale. A tal proposito il disturbo del sonno sembra associato positivamente all'intensità del dolore, al livello di disabilità e qualità di vita, alle comorbidità di ansia e depressione⁽⁹⁾. Inoltre la revisione sistematica di Kelly et al.⁽¹⁰⁾ ha individuato, a diversi livelli di evidenza, l'associazione tra CLBP e disturbo del sonno, in termini di durata del sonno, qualità del sonno, capacità di addormentamento, movimenti involontari durante il sonno, parametri elettroencefalografici e polisonnografici, efficacia del sonno, ricaduta sulle attività diurne e soddisfazione del riposo.

Studi epidemiologici di tipo *cross-sectional* per la loro natura non permettono di determinare il tipo di relazione tra le due variabili. Tuttavia, considerata la forte associazione, è stato ipotizzato un rapporto reciproco di tipo bidirezionale tra disturbo del sonno e dolore^(9, 10). Eppure non tutti i soggetti con dolore presentano anche disturbo del sonno e viceversa, suggerendo che la relazione potrebbe essere influenzata da altri fattori⁽¹¹⁾. Attualmente non è stata reperita alcuna revisione che affronti in maniera l'argomento della relazione tra disturbo e LBP in maniera sistematica.

1.3 Modelli interpretativi della relazione tra insonnia e dolore

Al fine di spiegare l'interazione tra dolore e sonno sono stati proposti vari modelli interpretativi. Quelli maggiormente accreditati sono il modello lineare e il modello circolare⁽¹²⁾.

Il modello lineare descrive la relazione tra dolore acuto (convenzionalmente di durata inferiore a 4 settimane) e disturbo del sonno e si riferisce a un'esperienza di dolore seguita da una notte di sonno disturbato, con effetti normalmente reversibili nel breve periodo (Figura 2).

Figura 2. Modello lineare: relazione tra dolore acuto e disturbo del sonno (informazioni tratte da Lavigne et al., 2011⁽¹²⁾)



Il modello circolare descrive invece la relazione tra dolore e disturbo del sonno nella condizione di cronicità (durata maggiore di 3 mesi): il dolore porta ad una diminuzione della qualità del sonno che a sua volta determina un aumento del dolore il giorno seguente, creando ulteriori disturbi del sonno la notte successiva⁽¹²⁾. Questo meccanismo determina un progressivo deterioramento del ciclo sonno-dolore, innescando un circolo vizioso in cui sonno e dolore agiscono come fattori causali e perpetuanti (Figura 3).

Figura 3. Modello circolare: relazione tra dolore cronico e disturbo del sonno (informazioni tratte da Lavigne et al., 2011⁽¹²⁾)



1.4 Substrato bio-psico-sociale della relazione tra insonnia e dolore

Il disturbo del sonno e il dolore, in particolare di tipo cronico, sono supportati da diversi meccanismi condivisi, che potrebbero sostenere l'associazione tra le due condizioni.

Questi meccanismi sono riconducibili a basi biologiche, quali il sistema nervoso, il sistema endocrino, lo stato infiammatorio, e a fattori psico-sociali, per esempio ansia e depressione.

È stato riconosciuto come la deprivazione del sonno abbia un effetto inibitorio sull'attività del sistema oppiaceo endogeno, riducendo la sua azione nel controllo del dolore^(11, 13). Oltre a questo effetto, in questa condizione aumenta la

concentrazione a livello cerebrale di aminoacidi come il glutammato, con azione eccitatoria e facilitatoria nella trasmissione del dolore⁽¹³⁾. Tali cambiamenti neurochimici secondari alla deprivazione del sonno condizionano il processo corticale di elaborazione del dolore e sono coinvolti nella risposta iperalgica.

Un altro fattore che sembra sensibilizzare il sistema nocicettivo è la presenza di citochine pro-infiammatorie. Studi sperimentali hanno di fatto dimostrato che chi presenta disturbi del sonno è caratterizzato da elevati livelli plasmatici di citochine pro-infiammatorie come Interleuchina 6 (IL-6), Interleuchina 8 (IL-8) e Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α), le quali quindi potrebbero assumere un ruolo nell'associazione tra dolore e insonnia^(14, 15).

Alla base della relazione insonnia-dolore è stata ipotizzata l'azione di un meccanismo di tipo endocrino. In condizioni di dolore cronico è stata rilevata una disregolazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, che esita con la liberazione sistemica di cortisolo⁽¹⁴⁾. Il cortisolo è ormone glucocorticoide, la cui produzione alterata nelle 24 ore influisce sul bioritmo e conseguentemente incide negativamente sul ritmo sonno-veglia⁽¹⁶⁾.

Un altro meccanismo che potrebbe sostenere la relazione tra disturbo del sonno e dolore risiede in un'iperattivazione del sistema nervoso autonomo simpatico. In particolare sembra assumere un ruolo rilevante l'asse simpato-adreno-midollare e il neurotrasmettitore dopamina. Ritenuto predittore sia dell'insonnia sia del dolore cronico, è stato ipotizzato che una sua anomalia possa agire come link tra i due disturbi^(11, 17).

È stato frequentemente riscontrato come fattori psico-sociali quali ansia, depressione, stress, catastrofizzazione, ipervigilanza siano associati sia all'esperienza di dolore muscolo-scheletrico e sia alla condizione di disturbo del sonno^(8, 18). Credenze, comportamenti, stato emotivo potrebbero rappresentare terze variabili in grado di sostenere la relazione insonnia-dolore^(11, 12), condividendo alcuni dei substrati biologici.

In Figura 4 vengono schematizzati e riassunti i possibili meccanismi bio-psico-sociali che potrebbero sostenere la relazione tra insonnia e dolore.

Figura 4. Substrato bio-psico-sociale della relazione tra insonnia e dolore



1.5 Il trattamento dell'insonnia e il possibile ruolo dell'attività fisica

Secondo le *Clinical Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Insomnia in Adults*⁽¹⁾, il trattamento dell'insonnia è raccomandato quando questa determina un impatto negativo significativo sulla qualità del sonno del paziente, sulla sua salute, su eventuali condizioni di comorbidità e sulla qualità della vita quotidiana.

Poiché l'eziologia dell'insonnia è frequentemente multifattoriale, è fondamentale valutare eventuali comorbidità che frequentemente possono manifestarsi insieme ad essa, affinché vengano trattate anch'esse, quali depressione, dolore cronico e altre condizioni cliniche⁽¹⁾.

Il trattamento dell'insonnia si basa su due principali tipologie di terapia, che possono essere proposte singolarmente e in combinazione.

Terapie psicologiche e comportamentali⁽¹⁾

Queste terapie hanno come target i fattori che possono sviluppare e perpetuare i disturbi del sonno, quali ansia, frustrazione, aspettative negative, preoccupazioni e credenze errate. Si compongono di più fasi:

1. individuare il comportamento maladattativo e le credenze errate del paziente che possono perpetuare l'insonnia;

2. rendere il paziente consapevole di queste distorsioni cognitive e lavorare con il paziente per ricostruire questi fattori rendendoli adeguati;
3. utilizzare approcci specifici per estinguere l'associazione tra sforzo di addormentarsi e aumento dell'*arousal*, minimizzando l'impatto del tempo speso ad attendere il sonno, e allo stesso tempo promuovere l'associazione tra sonno e rilassamento;
4. stabilire un programma sonno-veglia regolare, promuovere comportamenti salutarì sul sonno e rendere l'ambiente confortevole per il sonno;
5. utilizzare altre tecniche psicologiche e comportamentali specifiche per diminuire l'*arousal* psicofisiologico e l'ansia riguardo al sonno.

Le tecniche psicologiche e comportamentali considerate maggiormente efficaci e raccomandate sono le seguenti:

- *Stimulus control*: ha l'obiettivo di eliminare l'associazione negativa tra il letto e le conseguenze negative quali veglia, frustrazione e preoccupazione, che spesso sono una conseguenza di periodi prolungati di veglia a letto. Tale terapia tenta di creare un'associazione positiva tra letto e riposo e di ristabilire un programma sonno-veglia stabile. Le istruzioni proposte a tal fine sono: “vai a letto solo quando sei stanco”; “mantieni un orario regolare”; “evita riposini durante il giorno”; “usa il letto solo per dormire”; “evita di guardare frequentemente l'orologio quando sei a letto”; “se non ti addormenti entro 20 minuti, esci dal letto, effettua un'attività di rilassamento e poi ritorna a letto”.
- *Relaxation Training*: è costituito da rilassamento muscolare progressivo, immaginazione guidata, respirazione addominale. Spesso associato a *Cognitive Behavioural Therapy*, propone un rilassamento muscolare progressivo di vari distretti.
- *Cognitive Behavioural Therapy*: è una combinazione di terapia cognitiva con trattamenti comportamentali (ad esempio *Stimulus Control*) con o senza rilassamento. Ha l'obiettivo di cambiare le credenze scorrette e le aspettative negative riguardo al sonno del paziente. Utilizza un metodo psicoterapeutico per ricostruire i percorsi cognitivi con concetti positivi e appropriati riguardo al sonno e al suo effetto. Comuni distorsioni cognitive identificate durante il trattamento includono: “non posso dormire senza

farmaci”, “ho un disequilibrio chimico”, “se non riesco a dormire dovrei stare nel letto a riposare”, “la mia vita sarà rovinata se non riesco a dormire”.

Secondo le linee guida sulla gestione dell’insonnia⁽¹⁾, la sola educazione riguardo all’igiene del sonno non risulta di comprovata efficacia per il trattamento dell’insonnia, ma può essere associata a specifiche terapie cognitive e comportamentali. Di conseguenza è utile, ma in associazione con altre terapie, dare indicazioni ed educare il paziente riguardo le strategie ambientali (luce/buio, temperatura, design della camera da letto), l’adozione di una dieta corretta, evitando eccessivo uso di caffeina e liquidi, e di uno stile di vita attivo.

Terapia farmacologica⁽¹⁾

Gli obiettivi della terapia farmacologica sono i seguenti: migliorare la qualità e la quantità del sonno, promuovere le funzioni giornaliere, ridurre la latenza del sonno e il numero di sveglie durante la notte e aumentare la durata totale del riposo. La scelta del farmaco, effettuata da medici competenti, si basa sui seguenti fattori: tipologia dei sintomi, obiettivo del trattamento, terapie precedenti, preferenze del paziente, costo, disponibilità del trattamento, comorbidità, controindicazioni, interazioni con altri farmaci, effetti collaterali.

Sebbene non se ne faccia riferimento all’interno delle linee guida per il trattamento dell’insonnia⁽¹⁾, anche l’attività fisica è una scelta terapeutica proposta da alcuni studi per la sua azione sul sonno in soggetti sani^(19, 20, 21).

Considerando, inoltre, che l’attività fisica viene già proposta per il trattamento del dolore muscoloscheletrico cronico dalle più recenti linee guida⁽²²⁾, potrebbe essere una strategia utile nei pazienti che presentano dolore e disturbi del sonno.

L’esercizio, in particolare l’attività aerobica, determina il rilascio da parte dell’ipotalamo di neurotrasmettitori, come le endorfine, le quali determinano una riduzione della percezione del dolore e migliorano lo stato emotivo⁽²³⁾. L’attività fisica, inoltre, riduce l’infiammazione e lo stress ossidativo nel corpo, determinando una riduzione dell’ansia e una modifica della risposta del corpo allo stress. In questo modo si manifesta nel soggetto una percezione di “energia” e vitalità e la qualità della vita migliora⁽²³⁾.

C'è evidenza in letteratura che l'aumento del livello di attività fisica migliora la qualità del sonno negli adulti e che un programma strutturato e regolare di attività fisica ha degli effetti significativi nella riduzione dei disturbi del sonno^(19, 20, 21). Inoltre, grazie ai suoi noti benefici sulla salute, il costo ridotto, i minimi effetti collaterali e l'accessibilità, l'attività fisica è un'opzione terapeutica non farmacologica molto gradita da molti^(19, 20).

Vista la sua efficacia nel determinare un miglioramento della qualità del sonno in soggetti che non soffrono di disordini muscoloscheletrici ed essendo una scelta terapeutica di ormai assodata validità nel ridurre il dolore nei pazienti con dolore muscoloscheletrico, l'attività fisica potrebbe essere un trattamento idoneo anche per i pazienti con dolore cronico che soffrono di disturbi del sonno.

2. MATERIALI E METODI

2.1 Banche dati e stringhe di ricerca

Per soddisfare gli obiettivi del lavoro di tesi, è stata condotta una revisione sistematica nel periodo novembre 2018-marzo 2019 compresi.

Le banche dati biomediche *online* consultate sono state Medline (motore di ricerca PubMed), Cochrane Library e PEDro. È stata inoltre esaminata la bibliografia degli articoli inclusi per ulteriori studi potenzialmente eleggibili.

Per il reperimento degli articoli scientifici sono state individuate le parole chiave che in seguito sono state combinate con gli operatori booleani (OR e AND) e con la funzione MESH per la formulazione delle stringhe di ricerca (Tabella I).

Tabella I. Stringhe di ricerca utilizzate nelle relative banche dati biomediche *online*

BANCA DATI	STRINGA DI RICERCA
M E D L I N E C O C H R A N E P E D R O	1 <i>((((((((((("sleep disorder*") OR "sleep disturb*") OR "sleep deprivation") OR "sleep quality") OR "sleep quantity") OR "sleep hygiene") OR "sleep habit*") OR sleep) OR insomnia) OR "insomnia symptom*") OR dyssomnia) AND ((("Chronic Pain"[Mesh])) OR (chronic AND pain) OR "musculoskeletal pain") AND (((("physiotherapy") OR "physical activity") OR exercise*) OR "therapeutic exercise*"))</i>
	1 <i>((sleep disorder*) OR (sleep disturb*) OR (sleep deprivation) OR (sleep quality) OR (sleep quantity) OR (sleep hygiene) OR (sleep habit*) OR sleep OR insomnia OR (insomnia symptom*) OR dyssomnia) AND ((chronic pain) OR (musculoskeletal pain)) AND ((physiotherapy OR (physical activity) OR exercise* OR (therapeutic exercise*))</i>
	1 <i>"sleep disorder*" AND "chronic pain"</i>
	2 <i>"sleep disturbance" AND "chronic pain"</i>
	3 <i>insomnia AND "chronic pain"</i>
	5 <i>sleep AND "chronic pain"</i>

2.2 Criteri di inclusione e esclusione

Gli articoli ammessi nella sezione risultati sono stati selezionati secondo i seguenti parametri.

Tipologia degli studi: nella presente revisione sono stati inclusi Trial Clinici Randomizzati Controllati (RCT), studi sperimentali con partecipanti assegnati in

maniera randomizzata a uno o più gruppi (sperimentali o di controllo). Sono stati selezionati studi disponibili in *full text* in lingua italiana, inglese o spagnola, senza nessun limite cronologico di pubblicazione.

Tipologia di partecipanti: è stato scelto di includere studi con partecipanti maggiorenni con età superiore ai 18 anni, affetti da dolore cronico (>3 mesi) muscolo-scheletrico di varia natura e con disturbo del sonno. Si è reso necessario ampliare il criterio di inclusione a questa popolazione per la mancanza di sufficiente materiale dopo una prima revisione finalizzata a selezione solo studi con partecipanti affetti da LBP cronico. Sono stati invece esclusi RCT con partecipanti con dolore cronico non di natura muscolo-scheletrica (patologie oncologiche o viscerali) e condizioni di gravidanza o *post-partum*.

Tipologia di interventi: sono stati stabiliti i seguenti parametri di inclusione

- studi che confrontano tra loro l'efficacia diversi tipi di attività fisica (aerobica, esercizi, stretching) sull'*outcome* disturbo del sonno;
- studi che confrontano l'efficacia dell'attività fisica vs modalità passive di competenza fisioterapia (informazione, terapia manuale, terapie fisiche) sull'*outcome* disturbo del sonno.

Tipologia di outcome: è stato scelto di includere studi che prendono in considerazione il disturbo del sonno sia come *outcome* primario sia secondario.

2.3 Processo di screening

Una prima selezione è stata eseguita sulla base del titolo; una seconda e più approfondita valutazione è stata effettuata dopo la lettura dell'*abstract*; l'inclusione finale è stata condotta per lettura del testo integrale, rispettando le indicazioni del PRISMA Statement⁽²⁴⁾ per il *reporting* delle revisioni sistematiche.

Lo *screening* per la selezione degli articoli ammessi nei risultati è stata svolta da due revisori, Laura Valentinelli e collega Irene Maini, in maniera indipendente; in caso di incertezza è stato richiesto il giudizio di un terzo revisore, relatrice Valentina Lazzari.

2.4 Valutazione della qualità metodologica

Per fornire informazioni sul rigore metodologico utilizzato dagli autori e sulla consistenza delle ricerche, gli studi controllati randomizzati e quasi-randomizzati

sono stati valutati con la scala PEDro. L'obiettivo della scala PEDro è di identificare rapidamente gli studi controllati randomizzati, noti o sospetti, e di valutarli dal punto di vista qualitativo. Tra i molteplici strumenti validati è stata scelta questa scala per la sua ampia diffusione, soprattutto in ambito fisioterapico. Inoltre si è dimostrata una valida misura della qualità metodologica degli studi clinici di interesse fisioterapico^(25, 26). La scala permette di valutare la validità esterna (criterio 1) e la validità interna (criteri 2-9) degli studi; in aggiunta ha lo scopo di verificare se gli studi analizzati possiedono informazioni statistiche sufficienti per renderne i risultati interpretabili (criteri 10-11). L'*item* 1 non viene calcolato nel punteggio finale, il cui massimo valore è quindi 10/10.

Gli studi RCT sono stati inoltre sottoposti a valutazione tramite *Risk of Bias Tool* (*Cochrane risk of bias tool for randomized trials*), metodo di valutazione dei *bias* raccomandato dalla *Cochrane Collaboration*⁽²⁷⁾. La valutazione è strutturata in sette criteri e ognuno di essi viene ricercato dal valutatore all'interno dei capitoli dell'articolo in esame tramite una scrupolosa indagine. Nello specifico, i criteri sono:

- *Random sequence generation (selection bias)*
- *Allocation concealment (selection bias)*
- *Blinding of participants and personnel (performance bias)*
- *Blinding of outcome assessment (detection bias)*
- *Incomplete outcome data (attrition bias)*
- *Selective reporting (reporting bias)*
- *Other bias*

2.5 Estrazione dei risultati

Per l'estrazione dei risultati dagli studi inclusi sono stati concordati i seguenti elementi principali, semplificati in tabelle:

- tipo di studio e obiettivi di ricerca;
- caratteristiche della popolazione al *baseline*;
- gruppi di trattamento e tipologia di intervento;
- modalità e tempi di indagine degli *outcome*;
- conclusioni in riferimento agli obiettivi dello studio.

3. RISULTATI

3.1 Selezione degli studi

Il processo di selezione degli studi è illustrato tramite il Diagramma di flusso secondo le linee-guida del PRISMA Statement 2009⁽²⁴⁾ (Figura 5).

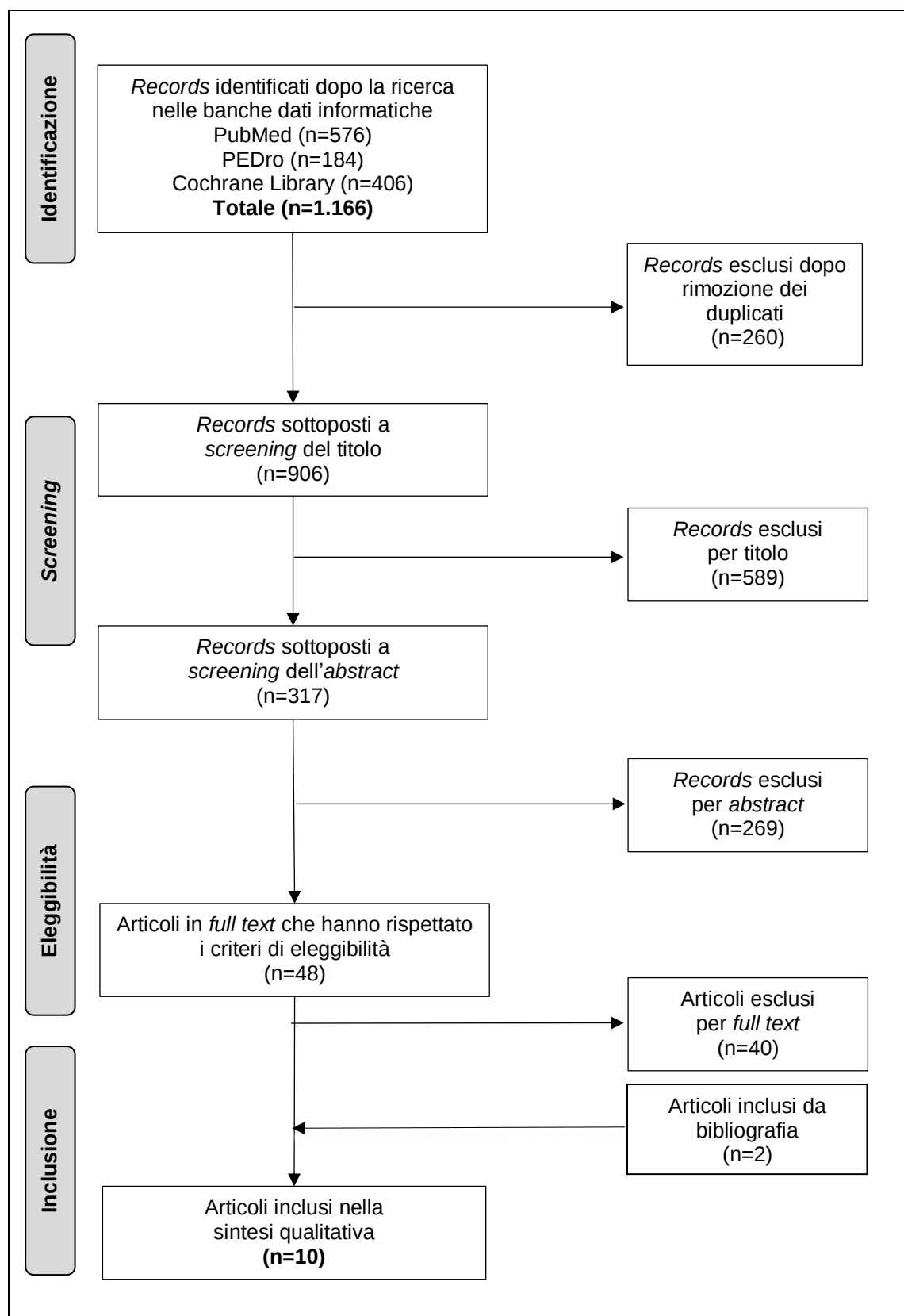
Dalla ricerca nelle banche dati biomediche online consultate è risultato un totale di 1.004 *records*.

Dopo rimozione dei duplicati (n=220), sono stati sottoposti a screening 784 *records*. Si è poi proceduto ad effettuare una prima esclusione per titolo (n=628) e poi per *abstract* (n=104).

In seguito alla lettura dei *full text* ammessi all'eligibilità (n=52), 8 articoli sono stati inclusi nella sezione risultati. In caso di difficile reperimento del testo integrale, questo è stato richiesto tramite sistema NILDE offerto dall'Università degli Studi di Genova.

Dall'analisi della bibliografia degli articoli selezionati sono emersi 2 ulteriori studi includibili nei risultati della tesi. In conclusione sono stati inseriti nella sintesi qualitativa 10 studi.

Figura 5. Diagramma di flusso del processo di raccolta, selezione e inclusione degli articoli (PRISMA Statement, 2009) ⁽²⁴⁾



3.2 Qualità metodologica degli studi

La valutazione della qualità metodologica degli studi condotta con la scala PEDro è illustrata nella Tabella II.

Dall'analisi degli articoli effettuata attraverso la scala PEDro emerge che gli studi hanno ottenuto un punteggio compreso tra 3/10 e 7/10, con una media di 5,6/10.

Dalla valutazione emerge che un solo studio⁽²⁸⁾ non specifica i criteri di eleggibilità per partecipare al lavoro di ricerca (*item 1*).

Tutti gli studi soddisfano il criterio della randomizzazione, dunque l'assegnazione dei soggetti ai gruppi viene sempre eseguita rigorosamente (*item 2*).

In sette studi (28, 29, 30, 31, 32, 33, 34) l'assegnazione dei partecipanti ai gruppi non è nascosta (*item 3*).

In tutti gli articoli i gruppi sperimentali sono simili nei più importanti indicatori prognostici alla partenza dello studio (*item 4*).

Per quanto riguarda la cecità, nessuno studio ha rispettato tale criterio per i soggetti e per i terapeuti, a causa della tipologia di intervento proposto (*item 5-6*), mentre la cecità dei valutatori (*item 7*) è stata rispettata in tre studi (30, 32, 35).

In tre studi (28, 29, 35) non è stato misurato più dell'85% dei soggetti o non specificano chiaramente il numero di soggetti inizialmente assegnati ai gruppi e il numero di soggetti da cui sono state ottenute le misure degli obiettivi principali (*item 8*).

Solo in quattro studi (31, 35, 36, 37) i dati di almeno un obiettivo sono stati analizzati per "intenzione al trattamento" oppure tutti i soggetti analizzati al termine dello studio hanno ricevuto il trattamento cui erano stati assegnati (*item 9*).

Tutti gli studi riportano i risultati della comparazione statistica tra i gruppi e forniscono sia misure di grandezza sia di variabilità per almeno uno degli obiettivi principali (*item 10-11*). Per quanto riguarda la presenza di informazioni statistiche sufficienti a rendere i risultati interpretabili, entrambi i criteri sono soddisfatti in tutti gli articoli analizzati.

Nell'Allegato 1 è disponibile la versione integrale della *PEDro Scale*.

Tabella II. Valutazione degli studi RCT secondo la *PEDro Scale*

ARTICOLO	ITEM											TOTALE
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
Wang et al., 2018 ⁽³⁵⁾	sì	sì	sì	sì	no	no	sì	no	sì	sì	sì	7/10
Wiklund et al., 2018 ⁽²⁹⁾	sì	sì	no	sì	no	no	no	no	no	sì	sì	4/10
Kurt et al., 2016 ⁽³⁰⁾	sì	sì	no	sì	no	no	sì	sì	no	sì	sì	6/10
Sanudo et al., 2015 ⁽³⁶⁾	sì	sì	sì	sì	no	no	no	sì	sì	sì	sì	7/10
Stankovic et al., 2012 ⁽²⁸⁾	sì	no	no	sì	no	no	no	no	no	sì	sì	3/10
Jones et al., 2012 ⁽³¹⁾	sì	sì	no	sì	no	no	no	sì	sì	sì	sì	6/10
Lopez-Rodriguez et al., 2012 ⁽³²⁾	sì	sì	no	sì	no	no	sì	sì	no	sì	sì	6/10
Arcos-Carmona et al., 2011 ⁽³³⁾	sì	sì	no	sì	no	no	no	sì	no	sì	sì	5/10
Wang et al., 2010 ⁽³⁷⁾	sì	sì	sì	sì	no	no	no	sì	sì	sì	sì	7/10
Bircan et al., 2007 ⁽³⁴⁾	sì	sì	no	sì	no	no	no	sì	no	sì	sì	5/10

La valutazione della qualità metodologica degli studi condotta con la scala *Risk of Bias Tool* è illustrata nella Figura 6 (6a.risk of bias graph e 6b.risk of bias summary).

Mentre in Allegato 2 è disponibile la versione integrale del *Risk of Bias Tool*.

Dalla valutazione degli studi si evince che in molti studi non è chiara la presenza di rischio di *selection bias*, in quanto non sono riportate informazioni sulle modalità di randomizzazione ^(28, 30, 33, 34, 36) oppure non sono menzionati i metodi di assegnazione ai gruppi ^(28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 36).

Tre studi analizzati ^(28, 31, 37) presentano alto rischio di *reporting bias*, mentre uno studio⁽²⁹⁾ non specifica se tutti gli *outcome* pre-specificati siano stati in seguito riportati nello studio, risultando quindi come “rischio non chiaro”.

Tutti gli studi sono stati valutati come ad alto rischio di *performance bias* a causa dell’assenza di cecità dei soggetti.

Quattro studi ^(28, 29, 33, 34) risultano ad alto rischio di *detection bias*, a causa della dichiarata o non menzionata assenza di cecità dei valutatori.

Il rischio di *attrition bias* è stato osservato in molti studi ^(28, 30, 32, 33, 34, 35) in quanto non sono state effettuate analisi *intention to treat* oppure i *drop outs* non sono stati gestiti adeguatamente.

Infine, la maggior parte degli studi appaiono liberi da altri possibili *bias*, mentre di altri due il rischio è incerto^(34, 36).

In sintesi, tutti gli studi presentano un elevato numero di rischi di *bias* o di incertezza sulla loro presenza, dunque secondo la *Risk of Bias* sono considerati di “*poor quality*”.

Figura 6a. Valutazione degli studi RCT secondo la *Risk of Bias Tool – Risk of bias graph*

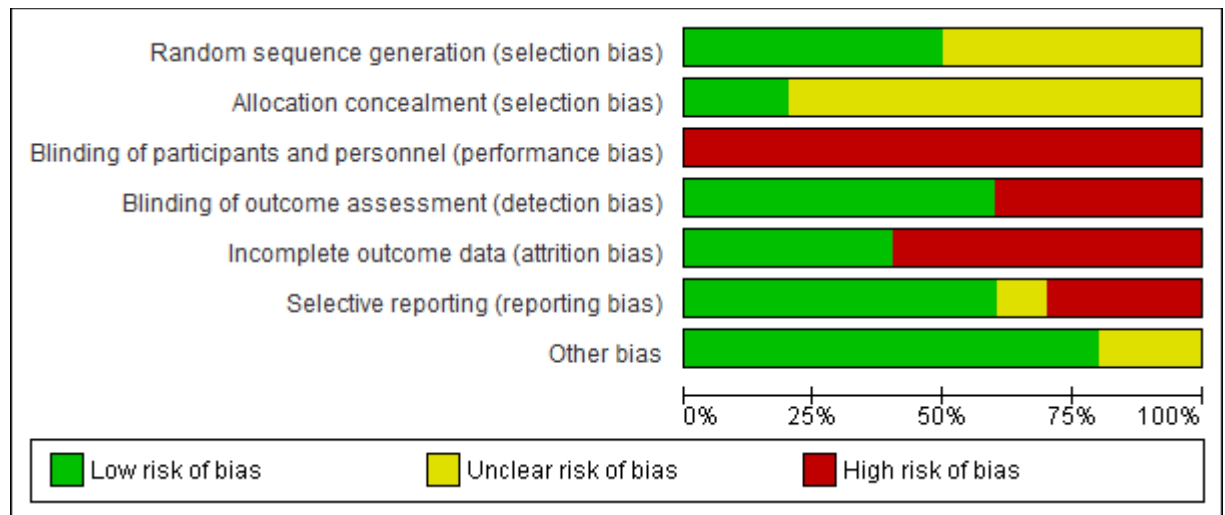


Figura 6b. Valutazione degli studi RCT secondo la *Risk of Bias Tool – Risk of bias summary*

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Arcos-Carmona et al., 2011	?	?	-	-	-	+	+
Bircan et al., 2007	?	?	-	-	-	+	?
Jones et al., 2012	+	?	-	+	+	-	+
Kurt et al., 2016	?	?	-	+	-	+	+
Lopez-Rodriguez et al., 2012	+	?	-	+	-	+	+
Sanudo et al., 2015	?	?	-	+	+	+	?
Stankovic et al., 2012	?	?	-	-	-	-	+
Wang et al., 2010	+	+	-	+	+	-	+
Wang et al., 2018	+	+	-	+	-	+	+
Wiklund et al., 2018	+	?	-	-	+	?	+

3.3 Sintesi dei risultati

In Tabella III sono riportati in maniera sintetica i risultati di ogni studio.

La totalità degli articoli inclusi sono studi randomizzati controllati, non sono state reperite revisioni sistematiche.

Il totale dei partecipanti degli studi è di 1.321, con età compresa tra 18 e 70 anni. Gli studi inclusi considerano varie popolazioni con dolore cronico, in particolare uno studio⁽²⁸⁾ valuta un gruppo di soggetti con LBP cronico, un altro studio⁽²⁹⁾ una popolazione mista di pazienti con dolore cronico (LBP, NP e dolore diffuso) e tutti gli altri soggetti fibromialgici.

Tutti gli studi considerano come intervento varie tipologie di attività fisica, in particolare il *tai chi* ^(31, 35, 37), danza in acqua⁽³²⁾, esercizio fisico e aerobico di varia natura ^(28, 29, 30, 33, 34, 36), con posologie differenti. Tali attività sono state confrontate

o con altre tipologie di attività oppure con terapie di tipo passivo di competenza fisioterapica (educazione, balneoterapia, *usual care* o trattamenti placebo). I programmi proposti hanno una durata minima di 3 settimane e massima di 24, con una media di 10,4 settimane.

L'*assessment* della qualità del sonno è stato effettuato dai vari studi utilizzando tre scale di valutazione: *Pittsburgh Sleep Quality Index*, *Insomnia Severity Index*, *VAS* oppure rilevazione della frequenza dei disturbi del sonno da parte dei soggetti stessi.

La *Pittsburgh sleep quality index* ^(30, 31, 32, 33, 35, 37) è composta da 7 sottoscale che valutano soggettivamente la qualità del sonno, la latenza del sonno, la durata del sonno, l'efficacia del sonno, i disturbi del sonno, l'utilizzo di farmaci per dormire e le disfunzioni conseguenti durante la giornata. La scala è stata validata da Buysse *et al.*⁽³⁸⁾ come strumento per valutare questa problematica nella sua complessità ed è utilizzata nella maggior parte degli studi.

L'*Insomnia Severity Index* ⁽²⁹⁾ utilizza 7 *items* che valutano la qualità del sonno e l'impatto dei disturbi sulla vita quotidiana. La scala è validata da Bastien *et al.* ⁽³⁹⁾.

La *VAS* ^(34, 36) è una scala da 0 a 10 ("capace di dormire" – "incapace di dormire") non validata per la valutazione dei disturbi del sonno.

Infine uno studio⁽²⁸⁾ riporta ciò che i pazienti riferiscono riguardo alla frequenza dei disturbi del sonno. Non essendo un questionario, tale modalità di valutazione è poco affidabile nella valutazione della qualità dei disturbi del sonno.

Tabella III. Sintesi dei risultati

AUTORE	TIPO DI STUDIO E SCOPO	POPOLAZIONE AL BASELINE	GRUPPI DI INTERVENTO	MISURE DI OUTCOME	RISULTATI	CONCLUSIONI
Wiklund et al., 2018 ⁽²⁹⁾	RCT Valutare l'efficacia e l'accessibilità dell'esercizio fisico e dell'ACTbsm quali interventi per il miglioramento dell'insonnia e del dolore nei pazienti con dolore cronico.	N=299 <i>Completers</i> : Gruppo ₁ : n=60 (età media 58,3 anni) Gruppo ₂ : n=65 (età media 54,5 anni) Gruppo ₃ : n=60 (età media 54,3 anni)	Gruppo ₁ : <i>Acceptance and commitment therapy based stress management</i> (letture, esercizi basati sulle esperienze, <i>role play</i> , meditazione); 60min 1/settimana per 7 settimane Gruppo ₂ : esercizio fisico (resistenza, coordinazione, equilibrio, rinforzo); 60min 2/settimana per 8 settimane Gruppo ₃ : discussioni in gruppo (dolore e temi ad esso correlati) 60 min 1/settimana per 7 settimane.	ISI; NRS: - T0: baseline; - T1: dopo il trattamento; - T2: 6 mesi; - T3: 12 mesi.	<u>ISI</u> : -T ₀ vs T _{1/2/3} : differenza SS nel gruppo ₁ (T _{1/2/3}), nel gruppo ₂ (T ₃), nel gruppo ₃ (T ₂); - gruppo ₂ vs 3: differenza SS a T _{1,2,3} (p<0,05) <u>NRS</u> : -T ₀ vs T _{1/2/3} : differenza SS nel gruppo ₁ (T _{1/2/3}), nel gruppo ₂ (T ₃), nel gruppo ₃ (T _{2/3}); - gruppo ₂ vs 3: differenza SS a T _{1,2,3} (p<0,05).	L'esercizio fisico ha un effetto positivo significativo sull'insonnia e sul dolore, che si mantiene fino a 12 mesi dall'intervento, rispetto a un intervento educativo.
Wang et al., 2018 ⁽³⁵⁾	RCT Confrontare l'efficacia del <i>Tai Chi</i> , proposto in varie posologie, e dell'esercizio aerobico in soggetti con fibromialgia nel miglioramento del disturbo del sonno e del dolore.	N=226 soggetti inclusi: -gruppo ₁ : n=39 (età media 53,0 anni, 84,6% F) -gruppo ₂ : n=37 (età media 52,1 anni, 81,1% F) -gruppo ₃ : n=39 (età media 50,8 anni, 97,4% F)	<u>Gruppo₁</u> : Tai Chi 60min 1/settimana per 12 settimane <u>Gruppo₂</u> : Tai Chi 60min 2/settimana per 12 settimane <u>Gruppo₃</u> : Tai Chi 60min 1/settimana per 24 settimane <u>Gruppo₄</u> : Tai Chi 60min 2/settimana	PSQI; SSSS: -T ₀ : baseline -T ₁ : 12 settimane (intermedio) -T ₂ : 24 settimane (fine trattamento) -T ₃ : 52 settimane (dopo trattamento)	<u>PSQI</u> : -gruppo _{1/2/3/4} vs gruppo ₅ : nessuna differenza SS a T ₁ , T ₂ , T ₃ -gruppo ₄ vs gruppo ₅ : nessuna differenza SS a T ₁ , T ₂ , T ₃ <u>SSSS</u> : -gruppo ₁ vs gruppo ₂ differenza SS a T ₃ ;	Il Tai Chi e l'attività aerobica sono ugualmente efficaci nel miglioramento del disturbo del sonno e del dolore in soggetti con fibromialgia dopo 24 settimane di trattamento, con risultati che si mantengono a 52

		-gruppo ₄ : n=36 (età media 52,1 anni, 100,0% F) -gruppo ₅ : n=75 (età media 50,9 anni, 96,0% F)	per 24 settimane <u>Gruppo₅</u> : attività aerobica (training cardio-vascolare a moderata intensità) 60min 2/settimana per 24 settimane		- nessuna differenza SS tra gli altri gruppi.	settimane.
Kurt <i>et al.</i> , 2016 ⁽³⁰⁾	RCT Confrontare tra loro l'efficacia della balneoterapia, dell'attività aerobica e dei due interventi abbinati in soggetti con fibromialgia nel miglioramento del disturbo del sonno.	N=109 soggetti inclusi: -gruppo ₁ : n=37 (età media 38,06 anni, 100% F) -gruppo ₂ : n=36 (età media 35,13 anni, 100% F) -gruppo ₃ : n=36 (età media 41,94 anni, 100% F)	<u>Gruppo₁</u> : balneoterapia (bagni in acqua calda con minerali) 20min 5/settimana per 3 settimane <u>Gruppo₂</u> : balneoterapia + attività aerobica <u>Gruppo₃</u> : attività aerobica (rinforzo, stretching, defaticamento globale) 25-35min 5/settimana per 3 settimane	PSQI: -T ₀ : baseline -T ₁ : 3 settimane (fine trattamento) -T ₂ : 3 mesi (dopo trattamento)	PSQI: -T ₀ vs T ₁ /T ₂ : differenze SS nel gruppo ₁ , gruppo ₂ , gruppo ₃ (p<0,05) -gruppo ₁ vs gruppo ₂ : nessuna differenza SS a T ₁ e T ₂ -gruppo ₁ vs gruppo ₃ : differenza SS a T ₁ e T ₂ (p<0,001) -gruppo ₂ vs gruppo ₃ : differenza SS a T ₁ e T ₂ (p<0,05).	Pur essendoci un miglioramento significativo del disturbo del sonno dopo il training aerobico, la balneoterapia è più efficace dell'attività aerobica nel miglioramento del disturbo del sonno in soggetti con fibromialgia. La combinazione delle due non consente di ottenere risultati migliori né a 3 settimane né a 3 mesi.
Sanudo <i>et al.</i> , 2015 ⁽³⁶⁾	RCT Valutare l'efficacia di un programma di attività aerobica rispetto all' <i>usual care</i> in soggetti con fibromialgia nel miglioramento del disturbo del sonno e del dolore.	N=28 soggetti inclusi: -gruppo ₁ : n=16 (età media 55 anni, 100% F) -gruppo ₂ : n=12 (età media 58 anni, 100% F)	<u>Gruppo₁</u> : attività aerobica (cammino, esercizi, rilassamento) 60min 2/settimana per 24 settimane <u>Gruppo₂</u> : usual care senza attività aerobica 60min 2/settimana per 24 settimane	VAS (sonno; dolore): -T ₀ : baseline -T ₁ : 24 settimane (fine trattamento)	<u>VAS (sonno)</u> : -T ₀ vs T ₁ : nessuna differenza SS nel gruppo ₁ e nel gruppo ₂ -gruppo ₁ vs gruppo ₂ : nessuna differenza SS a T ₁ <u>VAS (dolore)</u> : -T ₀ vs T ₁ : nessuna differenza SS nel gruppo ₁ e nel gruppo ₂	Un programma di attività aerobica di durata di 24 settimane determina miglioramento dell'ansia ma non del disturbo del sonno, né del dolore in soggetti con fibromialgia rispetto all' <i>usual care</i> .

					-gruppo ₁ vs gruppo ₂ : nessuna differenza SS a T ₁ .	
Jones <i>et al.</i> , 2012 ⁽³¹⁾	RCT Confrontare l'efficacia di un programma di Tai Chi con la sola informazione in soggetti con fibromialgia nel miglioramento del disturbo del sonno e del dolore.	N=101 soggetti inclusi: -gruppo ₁ : n=51 (età media 53,3 anni, 92,1% F) -gruppo ₂ : n=47 (età media 54,8 anni, 93,6% F)	<u>Gruppo₁</u> : Tai Chi 90min 2/settimana per 12 settimane <u>Gruppo₂</u> : educazione (strategie di coping, dieta, stile di vita, igiene del sonno) 90min 2/settimana per 12 settimane	PSQI; BPI: -T ₀ : baseline -T ₁ : 12 settimane (fine trattamento)	PSQI: -T ₀ vs T ₁ : differenza SS nel gruppo ₁ ma non nel gruppo ₂ -gruppo ₁ vs gruppo ₂ : differenza SS a T ₁ (p=0,0000) BPI: -T ₀ vs T ₁ : differenza SS nel gruppo ₁ ma non nel gruppo ₂ -gruppo ₁ vs gruppo ₂ : differenza SS a T ₁ (p=0,0008)	Un programma di Tai Chi di durata di 12 settimane determina un miglioramento del disturbo del sonno e del dolore maggiore rispetto ad un programma educativo in soggetti con fibromialgia.
Stankovic <i>et al.</i> , 2012 ⁽²⁸⁾	RCT Confrontare l'efficacia di esercizi di stabilizzazione rispetto al protocollo tradizionale di esercizio aerobico nel miglioramento del disturbo del sonno e del dolore in soggetti con LBP cronico	N=160 soggetti inclusi: -gruppo ₁ : n=100 (età media 49,5 anni, 60% F) -gruppo ₂ : n=60 (età media 49,5 anni, 62% F)	<u>Gruppo₁</u> : programma di esercizi di stabilizzazione lombare + esercizi aerobici 30min 5/settimana per 4 settimane <u>Gruppo₂</u> : protocollo tradizione con esercizi aerobici 30min 5/settimana per 4 settimane	Frequenza disturbo del sonno e dolore auto-riportati: -T ₀ : baseline -T ₁ : 4 settimane (fine trattamento)	<u>Sonno</u> : -T ₀ vs T ₁ : differenza SS nel gruppo ₁ e nel gruppo ₂ (p<0,001) -gruppo ₁ vs gruppo ₂ : differenza SS a T ₁ (p<0,001) <u>Dolore</u> : -T ₀ vs T ₁ : differenza SS nel gruppo ₁ (p<0,001) e nel gruppo ₂ (p<0,05) -gruppo ₁ vs gruppo ₂ : differenza SS a T ₁ (p<0,05)	L'aggiunta di esercizi di stabilizzazione lombare ad un programma di esercizio aerobico della durata di 4 settimane determina maggiore riduzione della frequenza dei disturbi del sonno e del dolore in soggetti con LBP cronico rispetto al solo programma aerobico

Lopez-Rodriguez <i>et al.</i> , 2012 ⁽³²⁾	RCT Confrontare la biodanza acquatica e lo stretching nel miglioramento della qualità del sonno e del dolore nella sindrome fibromialgica.	N=250 soggetti inclusi: -gruppo1: n=100 (età media 49,5 anni, 60% F) -gruppo2: n=60 (età media 49,5 anni, 62% F)	Gruppo1: biodanza acquatica 60 min 2/settimana per 12 settimane Gruppo2: stretching (muscolatura cervicale, dorsolombare, dorsale, tronco, quadricipite e arti superiori) 60 min 2/settimana per 12 settimane	PSQI; VAS; McGill: - T0: baseline; T1: 12 settimane (fine trattamento)	PSQI: -T ₀ vs T ₁ : differenza SS nel gruppo ₁ (p=0,002) ma non nel gruppo ₂ (p=0,059) -gruppo ₁ vs gruppo ₂ : differenza SS a T ₁ (p=0,001) VAS: -T ₀ vs T ₁ : differenza SS nel gruppo ₁ (p=0,001) ma non nel gruppo ₂ (p=0,085) -gruppo ₁ vs gruppo ₂ : differenza SS a T ₁ (p=0,020) McGill: -T ₀ vs T ₁ : differenza SS nel gruppo ₁ (p=0,000) ma non nel gruppo ₂ (p=0,074) -gruppo ₁ vs gruppo ₂ : differenza SS a T ₁ (p=0,001)	Un programma di biodanza acquatica determina un miglioramento significativo nella qualità del sonno e nel dolore nelle pazienti con fibromialgia rispetto a un programma di stretching.
--	---	--	--	--	--	---

Arcos-Carmona <i>et al.</i> , 2011 ⁽³³⁾	RCT Analizzare i benefici di un programma combinato di esercizio aerobico e tecniche di rilassamento progressivo sulla qualità del sonno e la qualità della vita nei pazienti con fibromialgia.	N=56 soggetti inclusi: -gruppo ₁ : n=28 -gruppo ₂ : n=28 (età media 44,4 anni, 100% F)	Gruppo ₁ : esercizio aerobico 60 min 2/settimana per 10 settimane Gruppo ₂ : Magnetoterapia placebo alla colonna 60 min 2/settimana per 10 settimane.	PSQI; SF-36 (dolore): - T ₀ : baseline; - T ₁ : 10 settimane (fine trattamento).	PSQI: -gruppo ₁ vs gruppo ₂ : differenza SS a T ₁ nella qualità del sonno (p=0,051), latenza del sonno (p=0,055), efficacia del sonno (0p=0,104), disturbi del sonno (p=0,066) e disturbi durante il giorno (p=0,059) <u>SF-36 (dolore):</u> -gruppo ₁ vs gruppo ₂ : differenza SS a T ₁ (p=0,039)	Un programma di esercizio aerobico e rilassamento favorisce il miglioramento della qualità del sonno e del dolore nelle pazienti con fibromialgia dopo 10 settimane.
Wang <i>et al.</i> , 2010 ⁽³⁷⁾	RCT Confrontare l'efficacia del Tai chi rispetto ad un programma di educazione e stretching nel miglioramento della qualità del sonno nei pazienti con fibromialgia.	N=66 soggetti inclusi: -gruppo ₁ : n=33 (età media 49,7 anni, 85% F) -gruppo ₂ : n=33 (età media 50,5 anni, 88% F)	Gruppo ₁ : tai chi 60 min 2/settimana per 12 settimane Gruppo ₂ : educazione 40 min, stretching 20 min 2/settimana per 12 settimane.	PSQI: -T ₀ : baseline -T ₁ : 12 settimane (fine trattamento) -T ₂ : 24 settimane	PSQI: -T ₀ vs T ₁ vs T ₂ : differenza SS nel gruppo ₁ ma non nel gruppo ₂ -gruppo ₁ vs gruppo ₂ : differenza SS a T ₁ (p=0,001) e T ₂ (p=0,007)	Il tai chi è più efficace di un programma di educazione e stretching nel miglioramento della qualità del sonno nei pazienti con fibromialgia.
Bircan <i>et al.</i> , 2007 ⁽³⁴⁾	RCT Confrontare l'efficacia dell'esercizio aerobico con quella dell'esercizio di rinforzo nel miglioramento dei sintomi correlati alla	N=26 soggetti inclusi: -gruppo ₁ : n=13 (età media 48,3 anni, 100% F) -gruppo ₂ : n=13 (età media 46,0 anni, 100% F)	Gruppo ₁ : esercizio aerobico 30 min 3/settimana per 8 settimane Gruppo ₂ : Esercizi di rinforzo muscoli degli arti e del tronco 40 min 3/settimana per 8 settimane.	VAS (disturbi del sonno); VAS (dolore): - T ₀ : baseline; - T ₁ : 8 settimane (fine trattamento).	<u>VAS (disturbi del sonno):</u> -T ₀ vs T ₁ : differenza SS nel gruppo ₁ (p<0,05) e nel gruppo ₂ (p<0,05) -gruppo ₁ vs gruppo ₂ : differenza non SS a T ₁ (p=0,241)	Un programma di esercizio aerobico e uno di rinforzo muscolare di 8 settimane sono ugualmente efficaci nel miglioramento della qualità del sonno e del dolore nei

	fibromialgia.				VAS (dolore): -T₀ vs T₁: differenza SS nel gruppo₁ (p<0,05) e nel gruppo₂ (p<0,05) -gruppo₁ vs gruppo₂: differenza non SS a T₁ (p=0,182)	pazienti con fibromialgia.
--	---------------	--	--	--	--	----------------------------

4. DISCUSSIONE

Come emerge dalla revisione della collega Irene Maini ⁽⁴²⁾, esiste una relazione tra disturbo del sonno e dolore di tipo causa/effetto nella quale il disturbo del sonno agisce come fattore di rischio, prognostico negativo e aggravante la condizione di *low back pain*. Si specifica che la letteratura dà maggiore rilevanza alla relazione tra disturbi del sonno e dolore cronico, sia nell'indagine dei meccanismi alla base, sia nell'esplorazione di tale rapporto ⁽⁴²⁾.

Altre evidenze confermano tale tendenza anche nella condizione di dolore muscoloscheletrico cronico, specificando in particolare che l'insonnia aumenta in modo significativo il rischio di sviluppare dolore cronico⁽¹¹⁾. Gli studi, dunque, sottolineano l'importanza di considerare i disturbi del sonno un target della prevenzione primaria ma soprattutto del trattamento, che dovrebbe includere tecniche adeguate alla risoluzione di tali problematiche.

Alla luce di quanto affermato, è stata condotta un'analisi della letteratura per indagare se l'attività fisica fosse un trattamento efficace nel ridurre non solo il dolore cronico ma anche i disturbi del sonno.

In letteratura, sono stati condotti molti studi sull'efficacia dell'attività fisica nella riduzione della sintomatologia nel dolore cronico, ma pochi sul miglioramento della qualità del sonno in questi pazienti. Gli studi RCT considerati nel presente lavoro sono 10 ed includono pazienti con *low back pain*, *neck pain*, dolore aspecifico diffuso e fibromialgia da più di 3 mesi.

La cronicità del dolore è stata spiegata da numerosi autori come sostenuta da meccanismi di tipo nocicettivo ma mantenuto da *yellow flags* oppure da meccanismi centrali, come la sensibilizzazione centrale. Il dolore cronico, infatti, "è un disordine complesso nel quale il dolore è modulato dalle emozioni, dai pensieri e dall'ambiente" ⁽⁵⁰⁾ e il disturbo del sonno è considerato uno dei fattori psicosociali che possono contribuire al mantenimento del dolore cronico in questi soggetti.

Essendo l'insonnia un parametro soggettivo, poiché riportato dal paziente stesso e la cui gravità può influenzare più o meno il paziente, deve essere misurato da scale che siano in grado di valutarlo in tutte le sue forme e di considerarne l'impatto sul soggetto.

Le misure di *outcome* utilizzate più frequentemente dagli studi sono le scale *Pittsburg Sleep Quality Index* ^(30, 31, 32, 33, 35, 37), *Insomnia Severity Index* ⁽²⁹⁾, VAS ^(34, 36) e la frequenza del disturbo del sonno riportata dal paziente ⁽²⁸⁾.

Mentre le prime due scale sono questionari validati e complessi, che valutano interamente la qualità del sonno, la latenza del sonno, la durata del sonno, l'efficacia del sonno, i disturbi del sonno, l'utilizzo di farmaci per dormire e l'impatto di tali disturbi sulla vita quotidiana, le ultime due sono misure oggettive, poco affidabili nella valutazione della complessità dei disturbi del sonno. Di conseguenza è possibile affermare che i risultati riportati negli studi che utilizzano la scala VAS e la frequenza auto-rapportata dal paziente siano meno utili rispetto a quelli che propongono scale validate e complesse.

Gli studi che indagano l'efficacia dell'attività fisica nel miglioramento della qualità del sonno nei pazienti con dolore cronico prendono in considerazione molte tipologie di esercizio fisico.

Molto approfondita e studiata è l'efficacia del *tai chi* nei pazienti con fibromialgia ^(31, 35, 37). Tale disciplina consiste nell'associazione tra movimento lento e ritmato e respirazione, completo di tecniche di rilassamento e meditazione. Essendo un intervento che coinvolge molte componenti dell'individuo, infatti integra elementi fisici, psicologici, emozionali, spirituali e comportamentali ^(35, 37), sembra essere molto efficace nella riduzione della sintomatologia e nello sviluppo di benessere nei soggetti con dolore cronico e fibromialgia, dove meccanismi centrali potrebbero contribuire al mantenimento del dolore. L'effetto di questa disciplina è duplice, sul corpo e sulla mente, favorendo da un lato la riduzione del dolore e dall'altra la capacità di affrontare fattori quali l'ansia, la depressione e i disturbi del sonno ⁽³⁵⁾.

Un'altra tipologia di attività fisica proposta in letteratura è l'esercizio aerobico ^(30, 33, 34, 35, 36) con un progressivo aumento di intensità, associato a riscaldamento e defaticamento con *stretching*. Inclusa in questa categoria è anche la danza in acqua ⁽³²⁾, una disciplina individuale o di gruppo composta da esercizi e movimenti al ritmo di musica effettuati in acqua con tutto il corpo.

Molti studi propongono vari programmi di esercizio terapeutico supervisionato da un fisioterapista e orientati al miglioramento della forza e della resistenza di vari gruppi muscolari e al recupero della coordinazione e dell'equilibrio ^(28, 29, 34).

4.1 Qual è la tipologia di attività fisica più efficace?

Tabella IV. Attività fisica vs attività fisica

AUTORE, ANNO	TRATTAMENTO 1	TRATTAMENTO 2	RISULTATO
Wang <i>et al.</i> , 2018 ⁽³⁵⁾	<i>Tai chi</i>	Esercizio aerobico	1=2 (p>0,05)
Lopez-Rodriguez <i>et al.</i> , 2012 ⁽³²⁾	Danza in acqua	Stretching	1>2 (p=0,001)
Stankovic <i>et al.</i> , 2012 ⁽²⁸⁾	Esercizio terapeutico e di stabilizzazione	Esercizio terapeutico	1>2 (p<0,001)
Bircan <i>et al.</i> , 2007 ⁽³⁴⁾	Esercizio aerobico	Esercizio terapeutico	1=2 (p>0,05)

Nella tabella IV sono riportati i risultati degli studi che confrontano tra loro più tipologie di attività fisica, con lo scopo di individuare la superiorità di una disciplina rispetto ad un'altra nel migliorare i disturbi del sonno.

Negli studi proposti il *tai chi*, l'esercizio aerobico e l'esercizio terapeutico sono tutti ugualmente efficaci nel miglioramento della qualità del sonno nei pazienti con dolore cronico ^(34, 35), ma alcune discipline sembrano determinare un effetto più consistente.

In uno studio in cui viene confrontato l'impatto del *tai chi* e dell'esercizio aerobico sulla qualità del sonno, è stato riscontrato che queste attività sono entrambi efficaci, ma la prima determina degli effetti più significativi ⁽³⁵⁾. Questo risultato potrebbe essere dovuto al fatto che il *tai chi* è una pratica che prende in considerazione aspetti sia fisici sia mentali, mentre l'attività aerobica, se ad alto impatto, potrebbe essere meno apprezzata dai pazienti con dolore cronico, che spesso presentano *kinesiophobia*. Le stesse deduzioni possono essere effettuate per l'esercizio terapeutico, anch'esso efficace quanto l'attività aerobica nei soggetti con dolore cronico ⁽³⁴⁾.

Lo *stretching* è un'attività che spesso viene inclusa in programmi di attività aerobica o di esercizio terapeutico ma, se proposta da sola, appare meno efficace rispetto ad un'attività aerobica in acqua ⁽³²⁾. La danza in acqua, infatti, è una pratica che include attività aerobica con musica e rilassamento, molto più completa rispetto al semplice allungamento di alcuni gruppi muscolari, risultando dunque più efficace nel miglioramento della qualità del sonno di questi soggetti.

Uno studio, che indaga una popolazione di soggetti con *low back pain*, valuta l'efficacia dell'esercizio terapeutico associato o meno all'allenamento della *core stability*, cioè dei muscoli trasverso dell'addome e multifido, pratica molto studiata in questi pazienti ⁽²⁸⁾. I risultati promuovono la maggior efficacia dell'associazione

tra esercizio terapeutico classico e *core stability*, perché sembra possa dare un maggior miglioramento della sintomatologia di questi pazienti e anche della qualità del sonno. Tale studio, però, presenta vari limiti: oltre ad avere una scarsa qualità metodologica, e dunque essere meno affidabile, la misura di *outcome* che utilizza nella valutazione della qualità del sonno non è adeguata. Di conseguenza questo risultato dovrebbe essere confrontato con quelli di futuri studi che vadano a valutare l'efficacia dell'esercizio terapeutico nella sintomatologia e nella qualità del sonno dei pazienti con *low back pain* cronico.

Secondo questi risultati, dunque, come supportato da una revisione sistematica sui soggetti con fibromialgia ⁽²³⁾, qualsiasi tipo di attività fisica sembrerebbe determinare un miglioramento della qualità del sonno nei pazienti con dolore cronico, anche se la pratica di una disciplina che integri elementi fisici e mentali, come ad esempio il *tai chi*, potrebbe dare risultati migliori in questi complessi pazienti. Inoltre, i soggetti con fibromialgia sono spesso intolleranti all'attività fisica e tendono ad avere uno stile di vita sedentario ⁽²³⁾, quindi un tipo di attività più *soft* e a minor impatto potrebbe essere maggiormente tollerato e accettato da questi pazienti.

Quanto discusso finora è in linea con quanto riportano le *clinical guidelines per il low back pain* ⁽²²⁾, secondo le quali il fisioterapista dovrebbe incoraggiare il paziente ad effettuare l'attività fisica che più gli piace, per assicurare che tale attività non diventi un ulteriore *stress* per il soggetto e per garantirne maggiormente l'adesione.

La presenza in tutti gli studi di *drop-outs* simili tra i due gruppi, e giustificati da plausibili motivazioni, indica, oltre all'assenza di eventi avversi dati dall'attività fisica, la presenza di una buona adesione dei pazienti al trattamento assegnato. Il tasso di abbandono è, infatti, ridotto in tutti i *training* proposti.

E' interessante rilevare, inoltre, che la maggior parte delle attività proposte sono effettuate in gruppo e non individualmente, aspetto che potrebbe favorire ulteriormente la *compliance* del paziente.

4.2 E' più efficace un trattamento attivo o uno passivo?

Tabella V. Attività fisica vs trattamento passivo

AUTORE, ANNO	TRATTAMENTO 1	TRATTAMENTO 2	RISULTATO
Wiklund <i>et al.</i> , 2018 ⁽²⁹⁾	Esercizio terapeutico	Educazione	1>2 (p<0,05)
Kurt <i>et al.</i> , 2016 ⁽³⁰⁾	Esercizio aerobico	Balneoterapia	1=1+2 (p>0,05) 2>1 (p<0,001)
Sanudo <i>et al.</i> , 2015 ⁽³⁶⁾	Esercizio aerobico	Usual care	1=2 (p>0,05)
Jones <i>et al.</i> , 2012 ⁽³¹⁾	Tai chi	Educazione	1>2 (p=0,0000)
Arcos-Carmona <i>et al.</i> , 2011 ⁽³³⁾	Esercizio aerobico	magnetoterapia placebo	1>2 (p>0,05)
Wang <i>et al.</i> , 2010 ⁽³⁷⁾	Tai chi	Educazione + stretching	1>2 (p>0,001)

Nella tabella V sono riportati i risultati degli studi che confrontano l'efficacia dell'attività fisica rispetto a un trattamento di tipo passivo.

Secondo gli studi qualsiasi tipo di attività fisica, indipendentemente dalla modalità con cui venga effettuata, sembra essere un trattamento più valido rispetto a trattamenti passivi, nel miglioramento della qualità del sonno.

L'educazione è uno strumento a disposizione del fisioterapista che dovrebbe essere parte integrante di un trattamento multimodale nella gestione dei pazienti con dolore cronico, con evidenza B secondo le linee guida per il *low back pain* ⁽²²⁾. Tale strategia però, se proposta da sola o associata al solo *stretching*, è meno efficace rispetto ad un *training* di attività fisica come il *tai chi* ^(31, 37) o di esercizio terapeutico ⁽²⁹⁾ nel miglioramento dei disturbi del sonno nei pazienti con dolore cronico. Tale risultato è confermato da una revisione sistematica condotta sui pazienti con fibromialgia ⁽²³⁾. L'ipotesi che l'associazione di attività fisica ed educazione sia uno strumento valido e completo nel miglioramento della qualità del sonno è sostenuta da un studio del 2010, che valuta l'efficacia di un programma di attività fisica aerobica di 16 settimane e di educazione sul sonno in una popolazione di soggetti sedentari con insonnia ⁽²¹⁾: i risultati positivi di tale studio stimolano la ricerca ad indagare se l'integrazione di attività fisica ed educazione sia altrettanto efficace nei soggetti con dolore cronico per il miglioramento della qualità del sonno.

Il fatto che un *training* di attività fisica debba essere sempre preso in considerazione in questi pazienti è supportato anche da un ulteriore studio ⁽³³⁾, che

dimostra che un programma di esercizio aerobico è più efficace del placebo nei pazienti con fibromialgia nel miglioramento della qualità del sonno.

In contrasto con queste affermazioni ci sono, però, due ulteriori studi che confrontano l'esercizio aerobico con un trattamento passivo. Il primo ⁽³⁶⁾ dimostra che non vi sono differenze nella qualità del sonno tra un programma di attività aerobica di 24 settimane e *usual care* senza attività aerobica; tale studio però utilizza come misura di *outcome* della qualità del sonno la VAS, la quale non è considerata uno strumento di misura valido per questo risultato. Il secondo studio ⁽³⁰⁾, invece, dimostra che la balneoterapia è più efficace rispetto all'esercizio aerobico nei pazienti con fibromialgia: il programma di esercizio, però, ha la durata di sole 3 settimane, che, come verrà discusso in seguito, non è un periodo di tempo sufficiente per osservare dei cambiamenti nella qualità del sonno in questi pazienti. Tali risultati sono dunque poco validi e dovrebbero essere presi in considerazione con cautela.

Quanto discusso finora rafforza l'idea che un trattamento anche non specifico, purché attivo, è efficace nel miglioramento dei disturbi del sonno in molti pazienti con dolore cronico ⁽²⁹⁾.

L'efficacia delle attuali tecniche di competenza fisioterapica sul miglioramento dei disturbi del sonno nei pazienti con dolore cronico è supportata dal fatto che il dolore stesso è correlato alla presenza di insonnia e che dunque, andando ad agire sul dolore, è possibile modificare anche la presenza di problematiche del sonno.

Osservando i risultati degli studi (Tabella VI), infatti, è possibile notare che quando l'attività fisica proposta dallo studio determina un miglioramento della qualità del sonno, anche un miglioramento del dolore è stato ottenuto. Allo stesso modo, quando un'attività non è efficace nel migliorare la qualità del sonno, si osserva che anche il dolore non migliora ⁽³⁶⁾.

Considerando il trattamento dell'insonnia e dei disturbi del sonno nei soggetti sani, si osserva che il *gold standard* secondo le *clinical guidelines of American Academy of Sleep Medicine* ⁽¹⁾ è il trattamento farmacologico, di cui non sarà discusso nel presente elaborato poiché di competenza medica, e la terapia psicologica-comportamentale. Secondo gli esperti, "il trattamento dell'insonnia associato al dolore cronico dovrebbe seguire le indicazioni generali di trattamento riportate dalla linea guida" ⁽¹⁾, ma, secondo una revisione sistematica sull'efficacia della

Cognitive Behavioural Therapy nel dolore cronico ⁽⁴⁰⁾, questa terapia determinerebbe degli effetti positivi sulla qualità del sonno ma scarsi e di breve durata sul dolore. Considerate la correlazione precedentemente discussa tra dolore e qualità del sonno, la necessità di competenze specifiche da parte del fisioterapista a condurre terapie cognitivo-comportamentali e l'assenza di studi che confrontino l'efficacia di tali terapie con i trattamenti attualmente utilizzati dal fisioterapista nella gestione del paziente con dolore cronico, saranno necessari futuri studi per comprenderne appieno l'efficacia sui disturbi del sonno.

Poiché le attuali linee guida indicano che “i pazienti con insonnia associata, potrebbero beneficiare di trattamenti psicologici e comportamentali, in aggiunta al trattamento della condizione associata” ⁽¹⁾, il fisioterapista potrebbe trattare il dolore con le tecniche di maggiore evidenza disponibili e proporre eventuali trattamenti specifici per i disturbi del sonno.

Questi risultati dimostrano ulteriormente la complessità dei meccanismi alla base del mantenimento del dolore cronico, il quale è influenzato da fattori psicologici, emozionali e sociali.

Di conseguenza, un trattamento non mirato alla modifica della gestione del sonno, bensì al dolore, potrebbe essere comunque efficace nel miglioramento della qualità del riposo nei pazienti con dolore cronico, come dimostrato dai risultati degli studi.

Tabella VI. *Outcome* insonnia e dolore

Legenda tabella VI

+ = efficacia

- = assenza di efficacia

NR = risultato non riportato

AUTORE, ANNO	ATTIVITA' FISICA	INSONNIA	DOLORE
Wiklund et al., 2018 ⁽²⁹⁾	Esercizio terapeutico	+	+
Wang et al., 2018 ⁽³⁵⁾	Tai chi, esercizio aerobico	+	+
Kurt et al., 2016 ⁽³⁰⁾	Esercizio aerobico	-	NR
Sanudo et al., 2015 ⁽³⁶⁾	Esercizio aerobico	-	-
Jones et al., 2012 ⁽³¹⁾	Tai chi	+	+
Stankovic et al., 2012 ⁽²⁸⁾	Esercizio terapeutico e di stabilizzazione	+	+
Lopez-Rodriguez et al., 2012 ⁽³²⁾	Esercizio aerobico in acqua	+	+
Arcos-Carmona et al., 2011 ⁽³³⁾	Esercizio aerobico	+	+
Wang et al., 2010 ⁽³⁷⁾	Tai chi	+	NR
Bircan et al., 2007 ⁽³⁴⁾	Esercizio aerobico e terapeutico	+	+

4.3 L'efficacia del trattamento dipende dalla durata del programma di esercizio?

Tabella VII. Durata del *training* negli studi

Legenda tabella VII

+ = efficacia

- = assenza di efficacia

NR = *follow-up* non riportato

AUTORE, ANNO	ATTIVITA' FISICA	DURATA TRATTAMENTO	RISULTATO	FOLLOW-UP
Wiklund et al., 2018 ⁽²⁹⁾	Esercizio terapeutico	7 sett	+	12 mesi +
Wang et al., 2018 ⁽³⁴⁾	Tai chi, esercizio aerobico	12 sett 24 sett	+ ++	52 sett +
Kurt et al., 2016 ⁽³⁰⁾	Esercizio aerobico	3 sett	-	3 mesi -
Sanudo et al., 2015 ⁽³⁶⁾	Esercizio aerobico	24 sett	-	NR
Jones et al., 2012 ⁽³¹⁾	Tai chi	12 sett	+	NR
Stankovic et al., 2012 ⁽²⁸⁾	Esercizio terapeutico e di stabilizzazione	4 sett	+	NR
Lopez-Rodriguez et al., 2012 ⁽³²⁾	Esercizio aerobico in acqua	12 sett	+	NR
Arcos-Carmona et al., 2011 ⁽³³⁾	Esercizio aerobico	10 sett	+	NR
Wang et al., 2010 ⁽³⁷⁾	Tai chi	12 sett	+	24 sett +
Bircan et al., 2007 ⁽³⁴⁾	Esercizio aerobico e terapeutico	8 sett	+	NR

Nella tabella VII sono riportate le posologie proposte dagli studi. Per quanto riguarda la posologia, l'attività fisica viene eseguita da 1 a 3 volte in settimana in tutti gli studi. Secondo una revisione sistematica effettuata sui pazienti con fibromialgia ⁽⁴¹⁾, sembrerebbe che l'attività fisica debba essere svolta da 2 a 3 volte alla settimana per circa 30 minuti per ottenere degli effetti sui sintomi, ma non sono date indicazioni sugli effetti specifici sulla qualità del sonno. Tale indicazione dovrà essere approfondita in futuro con *trials* specifici.

Relativamente alla durata complessiva dell'allenamento, lo studio di Wang *et al.* ⁽³⁵⁾ confronta due gruppi che effettuano un programma di *tai chi* per 12 e per 24 settimane: tale studio dimostra che chi pratica *tai chi* per 24 settimane modifica maggiormente la qualità del sonno rispetto a chi lo effettua per 12 settimane e

dimostra inoltre che gli effetti che si mantengono anche a distanza (52 settimane) sono associati ad una pratica più duratura.

Alcuni studi ^(29, 35, 37) valutano gli effetti del trattamento al *follow up*, dimostrando che un *training* di attività fisica più duraturo (7, 12, 24 settimane) determina effetti che si mantengono a distanza, mentre se l'attività fisica viene effettuata per sole 3 settimane non si osserva alcuna efficacia né a breve né a lungo termine ⁽³⁰⁾. Tali risultati concordano con quanto consigliato dalle linee guida ⁽²²⁾, che propongono un *training* di attività fisica prolungato nel tempo per ottenere dei cambiamenti maggiori e più duraturi della sintomatologia nei soggetti con *low back pain*. Nello specifico, in una revisione di Hauser *et al.* ⁽⁴¹⁾ l'indicazione è di effettuare un *training* di attività fisica di minimo 4 settimane nei pazienti con fibromialgia.

In ogni caso non è ancora possibile stabilire correttamente la frequenza, l'intensità e la durata ottimali di un'attività per ridurre i disturbi del sonno nei pazienti con dolore cronico. Allo stesso tempo, però, l'eterogeneità degli studi permetterebbe di ipotizzare che i benefici dell'attività fisica possano essere raggiunti attraverso varie combinazioni di intensità, durata, frequenza e modalità, come affermato dalla revisione sistematica condotta da Bidonde *et al.* ⁽²³⁾ sui pazienti con fibromialgia.

4.4 Consistenza del lavoro e implicazioni per la ricerca

Il presente lavoro presenta alcuni limiti da tenere in considerazione.

Gli studi inclusi nella ricerca, peraltro presenti in numero estremamente ridotto in letteratura, presentano tendenzialmente una scarsa qualità metodologica secondo la Scala PEDro, e inoltre, con la scala *Risk of Bias Tool* sono stati riscontrati molti rischi di *bias*. Questi lavori, dunque, come riportato nella tabella VIII, sono poco affidabili nella discussione di questo elaborato.

Gli studi inclusi, per la quasi totalità, misurano la qualità del sonno quale *outcome* secondario, dunque la significatività statistica riportata non può essere considerata affidabile e risultati dovrebbero essere vagliati con cautela.

Poiché la fibromialgia affligge prevalentemente le donne, non è difficile comprendere il motivo per cui molti studi presi in considerazione indagano una popolazione costituita per lo più da donne di mezza età. Se da un lato l'eterogeneità della popolazione considerata sia estremamente ridotta, allo stesso tempo limita la generalizzabilità del campione.

Aspetti che rendono meno forti le evidenze dedotte dal presente lavoro sono il ridotto numero di soggetti presi in considerazione, l'assenza di *follow-up* a lungo termine e la presenza di misure di *outcome* non adeguate alla valutazione del sonno in alcuni degli studi analizzati. La disomogeneità delle tipologie di esercizio fisico presenti negli studi e le diverse posologie proposte dagli autori sono altri due elementi che rendono complessa la comparazione dei risultati.

Tabella VIII. La qualità metodologica degli studi

AUTORE, ANNO	SCALA PEDRO	RISK OF BIAS TOOL
Wiklund et al., 2018 ⁽²⁹⁾	4/10	POOR
Wang et al., 2018 ⁽³⁵⁾	7/10	POOR
Kurt et al., 2016 ⁽³⁰⁾	6/10	POOR
Sanudo et al., 2015 ⁽³⁶⁾	7/10	POOR
Jones et al., 2012 ⁽³¹⁾	6/10	POOR
Stankovic et al., 2012 ⁽²⁸⁾	3/10	POOR
Lopez-Rodriguez et al., 2012 ⁽³²⁾	6/10	POOR
Arcos-Carmona et al., 2011 ⁽³³⁾	5/10	POOR
Wang et al., 2010 ⁽³⁷⁾	7/10	POOR
Bircan et al., 2007 ⁽³⁴⁾	5/10	POOR

Visti i limiti del lavoro di tesi, sono necessari ulteriori studi metodologicamente rigorosi per poter rispondere al quesito di ricerca.

Studi futuri potranno confermare l'efficacia dell'esercizio fisico sui disturbi del sonno nei pazienti con dolore cronico attraverso *trials* con campioni di ricerca numericamente più ampi, con popolazioni di adeguata eterogeneità, per garantire la generalizzabilità dei risultati, e che considerino il disturbo del sonno come *outcome* primario.

Dovranno, inoltre, essere condotti degli studi per indagare quale sia la posologia più adeguata in questi soggetti per garantire l'efficacia del trattamento e la durata dei *training* sufficiente a permettere dei risultati duraturi nel tempo, attraverso dati di *follow-up*.

Appare utile proporre studi che confrontino l'efficacia dell'esercizio fisico rispetto ad altri trattamenti attualmente utilizzati per l'insonnia, quali la *Cognitive Behavioural Therapy* o la farmacoterapia, e che indaghino l'ipotetico maggior effetto dell'esercizio fisico sui disturbi del sonno quando associato ad altri interventi di competenza fisioterapica, come la terapia manuale e l'educazione.

5. CONCLUSIONI

L'obiettivo della presente tesi era quello di indagare se l'attività fisica, strumento ampiamente utilizzato dai fisioterapisti nel trattamento del dolore cronico, potesse determinare una riduzione anche dei disturbi del sonno in questi pazienti.

Attraverso questa revisione è stato possibile trarre delle conclusioni preliminari riguardanti l'argomento, seppure lo stesso dovrebbe essere ulteriormente approfondito dalla letteratura, visti i limiti citati precedentemente.

E' possibile affermare, dunque, che l'attività fisica rappresenta un trattamento efficace nella riduzione dei disturbi del sonno nei pazienti con dolore cronico muscoloscheletrico. Poiché secondo gli studi qualsiasi tipologia di attività fisica determina un effetto significativo, il paziente ha la possibilità di scegliere l'attività che preferisce, ottenendo comunque dei benefici. Risultati preliminari sostengono che il *tai chi*, come si presume altre pratiche che promuovono l'associazione tra componenti fisiche e mentali, potrebbe essere più efficace rispetto ad altre attività nella riduzione dei sintomi dei pazienti con dolore cronico e quindi anche dei disturbi del sonno.

L'attività fisica, di qualsiasi tipologia si tratti, appare più indicata per il miglioramento della qualità del sonno rispetto a qualsiasi trattamento passivo proposto dal fisioterapista. L'educazione da sola è meno efficace dell'attività fisica, ma dovrebbe essere sempre inclusa in un trattamento multimodale.

Dal momento che è assodata in letteratura una stretta correlazione tra dolore e disturbi del sonno, i risultati di questo studio permettono di dedurre parimenti un'analoga correlazione tra riduzione del disturbo del sonno e riduzione del dolore. Queste deduzioni permetterebbero dunque di ipotizzare che i trattamenti più efficaci per la riduzione del dolore potrebbero esserlo anche per i disturbi del sonno.

Il programma di attività fisica dovrebbe essere eseguito da 1 a 3 volte in settimana per un minimo di 4 settimane per osservare dei risultati sul miglioramento della qualità del sonno nei pazienti. Maggiore è la durata del *training*, però, maggiore sarà l'efficacia del trattamento e la durata degli effetti ottenuti a distanza di tempo. Ad oggi, dunque, attraverso i risultati preliminari ottenuti dal presente lavoro di tesi, è possibile ipotizzare che anche l'attività fisica possa essere efficace nella

riduzione dei disturbi del sonno nei pazienti con dolore muscoloscheletrico cronico. La ricerca futura dovrà confermare questa ipotesi e confrontare l'efficacia dell'attività fisica rispetto alle tecniche cognitivo-comportamentali, che necessitano di competenze specifiche da parte del fisioterapista.

Key points

- l'attività fisica rappresenta un trattamento efficace nella riduzione dei disturbi del sonno nei pazienti con dolore muscoloscheletrico cronico;
- il paziente può scegliere qualsiasi tipologia di attività fisica preferisca per ottenere un miglioramento della qualità del sonno, poiché sarà in ogni caso più efficace di qualsiasi trattamento passivo;
- il *training* deve essere effettuato per un minimo di 4 settimane, ma maggiore è la durata del trattamento, maggiori saranno i benefici sul sonno e la durata degli stessi nel tempo.

BIBLIOGRAFIA

Presupposti teorici

1. Sateia MJ, Buysse DJ, Krystal AD, Neubauer DN, Heald JL. Clinical practice guideline for the pharmacologic treatment of chronic insomnia in adults: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *J Clin Sleep Med*. 2017; 13(2): 307–349
2. Alsaadi S.M., James H., McAuley J.H., Hush J.M., Maher C.G. Prevalence of sleep disturbance in patients with low back pain. *European Spine Journal* 2011; 20: 737-743
3. Bahouq H., Allali F., Rkain H., Hmamouchi I., Hajjaj-Hassouni N. Prevalence and severity of insomnia in chronic low back pain patients. *Rheumatology International* 2013; 33: 1277-1281
4. Sezgin M., Hasanefendioğlu E.Z., Sungur M.A., Incel N.A., Çimen Ö.B., Kanık A., Şahin G. Sleep quality in patients with chronic low back pain: a cross-sectional study assesing its relations with pain, functional status and quality of life. *Journal of Back and Musculoskeletal Rehabilitation* 2015; 28(3): 433-441
5. Van de Water A.T., Eadie J., Hurley D.A. Investigation of sleep disturbance in chronic low back pain: an age- and gender-matched case-control study over a 7-night period. *Manual Therapy* 2011; 16(6): 550-556
6. Alsaadi S.M., McAuley J.H., Hush J.M., Lo S., Lin C.W., Williams C.M., Maher C.G. Poor sleep quality is strongly associated with subsequent pain intensity in patients with acute low back pain. *Arthritis & Rheumatology* 2014; 66(5): 1388-1394
7. Cao X.L., Wang S.B., Zhong B.L., Zhang L., Ungvari G.S., Ng C.H., Li L., Chiu H.F., Lok G.K., Lu J.P., Jia F.J., Xiang Y.T. The prevalence of insomnia in the general population

in China: A meta-analysis. Public Library of Science (PLOS) One 2017; 12(2): e0170772

8. Stubbs B., Koyanagi A., Thompson T., Veronese N., Carvalho A.F., Solomi M., Mugisha J., Schofield P., Cosco T., Wilson N., Vancampfort D. The epidemiology of back pain and its relationship with depression, psychosis, anxiety, sleep disturbances, and stress sensitivity: Data from 43 low- and middle-income countries. *General Hospital Psychiatry* 2016; 43: 63-70

9. Siengsukon C., Emmanuel N.M., Sharma N.K. Relationship between Low Back Pain and Sleep Quality. *Journal Novel Physiotherapies* 2013; 3:4

10. Kelly G.A., Blake C., Power C.K., O'keeffe D., Fullen B.M. The association between chronic low back pain and sleep: a systematic review. *Clinical Journal of Pain* 2011; 27(2):169-181

11. Finan P.H., Goodin B.R., Smith M.T. The association of sleep and pain: an update and a path forward. *Journal of Pain* 2013b; 14(12): 1539-1552

12. Lavigne G.J., Nashed A., Manzini C., Carra M.C. Does sleep differ among patients with common musculoskeletal pain disorders? *Current Rheumatology Reports* 2011; 13(6): 535-542

13. Lautenbacher S., Kundermann B., Krieg J.C. Sleep deprivation and pain perception. *Sleep Medicine Reviews* 2006; 10(5): 357-369

14. Boakye P.A., Olechowski C., Rashid S., Verrier M.J., Kerr B., Witmans M., Baker G., Joyce A., Dick B.D. A Critical Review of Neurobiological Factors Involved in the Interactions Between Chronic Pain, Depression, and Sleep Disruption. *Clinical Journal of Pain* 2016; 32(4):327-336

15. Heffner K.L., France C.R., Trost Z., Ng H.M., Pigeon W.R. Chronic low back pain, sleep disturbance, and interleukin-6. *Clinical Journal of Pain* 2011; 27(1): 35-41

16. Morgan E, Schumm L.P., McClintock M., Waite L., Lauderdale D.S. Sleep Characteristics and Daytime Cortisol Levels in Older Adults. *Sleep* 2017; 40(5)
17. Finan P.H., Smith M.T. The comorbidity of insomnia, chronic pain, and depression: dopamine as a putative mechanism. *Sleep Medicine Reviews* 2013a; 17(3): 173-183
18. Generaal E., Vogelzangs N., Penninx B.W., Dekker J. Insomnia, Sleep Duration, Depressive Symptoms, and the Onset of Chronic Multisite Musculoskeletal Pain. *Sleep* 2017; 40(1)
19. Kline CE. The bidirectional relationship between exercise and sleep: Implications for exercise adherence and sleep improvement. *Am J Lifestyle Med* 2014; 8(6): 375–379
20. Passos GS, Poyares D, Santana MG, Rodrigues D'Aurea CV, Youngstedt SD, Tufik S, de Mello MT. Effects of moderate aerobic exercise training on chronic primary insomnia. *Sleep Medicine* 2011; 12: 1018–1027
21. Reid KJ, Baron KG, Lu B, Naylor E, Wolfe L, Zee P C. Aerobic exercise improves self-reported sleep and quality of life in older adults with insomnia. *Sleep Med* 2010; 11(9): 934–940.
22. Delitto A, George SZ, Van Dillen L, Whitman JM, Sowa G, Shekelle P, Denniger TR, Godges JJ. Low Back Pain. Clinical Practice Guidelines Linked to the International Classification of Functioning, Disability, and Health from the Orthopaedic Section of the American Physical Therapy Association. *The Journal of orthopaedic and sports physical therapy* 2012; 42(4): A1-A57.
23. Bidonde J, Busch AJ, Schachter CL, Overend TJ, Kim SY, Góes SM, Boden C, Foulds HJ. Aerobic exercise training for adults with fibromyalgia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 6. Art.No.: CD012700

Materiali e metodi

24. David Moher, A.L., Jennifer Tetzlaff, Douglas G. Altman, The PRISMA Group, Linee guida per il reporting di revisioni sistematiche e meta-analisi: il PRISMA Statement. Evidence, 2015. 7(6): p. e1000114.
25. De Morton N.A. The PEDro scale is a valid measure of the methodological quality of clinical trials: a demographic study. Australian Journal of Physiotherapy (2009); 55 (2): 129-133.
26. Macedo L.G., Elkins M.R., Maher C.G., Moseley A.M., Herbert R.D., Sherrington C. There was evidence of convergent and construct validity of Physiotherapy Evidence Database quality scale for physiotherapy trials. Journal of Clinical Epidemiology (2010); 63(8): 920-925.
27. Higgins J.T., Altman D.G., Gøtzsche P.C., Jüni P., Moher D., Oxman A.D., Savović J., Schulz K.F., Weeks L., Sterne J.A., Cochrane Bias Methods Group, Cochrane Statistical Methods Group. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. British Medical Journal (2011); 343: d5928.

Risultati e discussione

28. Stankovic A, Lazovic M, Kocic M, Dimitrijevic L, Stankovic I, Zlatanovic D, Dimitrijevic I. Lumbar stabilization exercises in addition to strengthening and stretching exercises reduce pain and increase function in patients with chronic low back pain: randomized clinical open-label study. Turkish Journal of Physical Medicine and Rehabilitation 2012; 58: 177-83
29. Wiklund T, Linton SJ, Alföldi P, Gerdle B. Is sleep disturbance in patients with chronic pain affected by physical exercise or ACT-based stress management? – A randomized controlled study. BMC Musculoskeletal Disorders 2018; 19: 111

30. Kurt EE, Fatmanur Aybala Kocak FA, Erdem HR, Tuncay F, Kelez F. Which Non-Pharmacological Treatment is More Effective on Clinical Parameters in Patients With Fibromyalgia: Balneotherapy or Aerobic Exercise? *Archives Rheumatology* 2016; 31(2):162-169
31. Jones KD, Sherman CA, Mist SD, Carson JW, Bennett RM, Li F. A randomized controlled trial of 8-form Tai chi improves symptoms and functional mobility in fibromyalgia patients. *Clinical Rheumatology* 2012; 31: 1205–1214
32. Lopez-Rodriguez MM, Fernandez-Martinez M, Mataran-Peñarrocha GA, Rodriguez-Ferrer ME, Gamez GG e y Ferrandiz EA. Efectividad de la biodanza acuatica sobre la calidad del sueño, la ansiedad y otros sintomas en pacientes con fibromialgia. *Medicina Clinica* 2013; 141(11): 471–478
33. Arcos-Carmona I, Castro-Sanchez A, Mataran-Penarrocha GA, Gutierrez-Rubio AB, Ramos-Gonzalez E, Moreno-Lorenzo C. Efectos de un programa de ejercicios aerobicos y tecnicas de relajacion sobre el estado de ansiedad, calidad del sueño, depresion y calidad de vida en pacientes con fibromialgia: ensayo clinico aleatorizado. *Medicina Clinica* 2011; 137(9): 398–401
34. Bircan C, Karasel SA, Akgün B, El O, Alper S. Effects of muscle strengthening versus aerobic exercise program in Fibromyalgia. *Rheumatology International* 2008; 28: 527–532
35. Wang C, Schmid CH, Fielding RA, Harvey WF, Reid KF, Price LL, Driban JB, Kalish R, Rones R, Mcalindon T. Effect of tai chi versus aerobic exercise for fibromyalgia: Comparative effectiveness randomized controlled trial. *British Medical Journal* 2018; 360: k851
36. Sañudo B, Carrasco L, De Hoyo M, Figueroa A, Saxton JM. Vagal modulation and symptomatology following a 6-month aerobic exercise programme for women with Fibromyalgia. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2015; 33 (1 suppl 88): S41-5

37. Wang C, Schmid CH, Rones R, Kalish R, Vinh J, Goldenberg DL, Lee Y, Mcalindon T. A randomized trial of tai chi for fibromyalgia. *The New England Journal of Medicine* 2010; 363(8): 743–754.
38. Buysse D J, Reynolds C F, Monk T H, Berman S R, Kupfer D J. The Pittsburgh Sleep Quality Index: A New Instrument for Psychiatric Practice and Research. *Psychiatry Research*. 28, 193-213
39. Bastien CH, Vallieres A, Morin CM. Validation of the Insomnia Severity Index as an outcome measure for insomnia research. *Sleep Medicine* 2001; 2(4): 297-307
40. Finan PH, Buenaver LF, Coryell VT, Smith MT. Cognitive-Behavioral Therapy for Comorbid Insomnia and Chronic Pain. *Sleep Med Clin*. 2014; 9(2): 261–274
41. Häuser W, Klose P, Langhorst J, Moradi B, Steinbach M, Schiltenswolf M, Busch A. Efficacy of different types of aerobic exercise in Fibromyalgia syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Arthritis Research & Therapy* 2010; 12: R79
42. Maini I, Valentinelli L, Lazzari V. Relazione tra disturbi del sonno e low back pain: revisione sistematica della letteratura. Master RDM 2019

APPENDICE

ALLEGATO 1

PEDro Scale

I punti degli item vengono conferiti solo quando un criterio risulta chiaramente soddisfatto. Se da una lettura del report dello studio sembra che un criterio non sia soddisfatto, non bisognerebbe conferire il punto per quel criterio.

Criterio 1.

I criteri di eleggibilità sono stati specificati.

Questo criterio è soddisfatto se l'articolo descrive l'origine dei soggetti ed una lista di criteri usati per determinarne l'eleggibilità per partecipare allo studio.

Criterio 2.

I soggetti sono stati assegnati in maniera randomizzata ai gruppi (negli studi crossover, è randomizzato l'ordine con cui i soggetti ricevono il trattamento).

Uno studio viene considerato avere usato un'assegnazione random se così viene dichiarato nell'articolo. Il metodo di randomizzazione non deve essere necessariamente specificato. Metodi quali il lancio della moneta o dei dadi si possono considerare random. Procedure di assegnazione quasi-random quali assegnazioni rispetto al numero identificativo ospedaliero o la data di nascita non soddisfano questo criterio.

Criterio 3.

L'assegnazione dei soggetti era nascosta.

Assegnazione nascosta significa che la persona che decide se un paziente è eleggibile per partecipare allo studio era ignara, al momento della decisione, a quale gruppo sarebbe stato assegnato il paziente. Il punto per questo criterio viene assegnato, anche quando non viene dichiarata l'assegnazione nascosta, quando l'articolo riporta che è stata usata una busta opaca sigillata o se l'assegnazione avveniva attraverso il contatto con il possessore della scheda di assegnazione che si trovava in un luogo esterno.

Criterio 4.

I gruppi erano simili all'inizio dello studio per quanto riguarda i più importanti indicatori prognostici.

Per studi terapeutici, l'articolo deve descrivere almeno una misura di gravità della condizione trattata ed almeno il valore di un (diverso) obiettivo chiave alla partenza dello studio. Il valutatore dell'articolo è soddisfatto se i gruppi non differiscono in modo clinicamente significativo rispetto agli indicatori prognostici della partenza dello studio. Questo criterio è soddisfatto se sono solo presenti i dati di inizio studio dei soggetti che hanno terminato lo studio.

Criterio 5.

Tutti i soggetti erano "ciechi" rispetto al trattamento.

Criterio 6.

Tutti i terapisti erano "ciechi" rispetto al tipo di trattamento somministrato.

Criterio 7.

Tutti i valutatori erano “ciechi” rispetto ad almeno uno degli obiettivi principali dello studio.

Rendere ciechi significa che la persona in oggetto (paziente, terapeuta o valutatore) non sapeva in quale gruppo il paziente sarebbe stato assegnato. Inoltre i soggetti ed i terapisti vengono considerati “ciechi” se si può presupporre che siano incapaci di distinguere i trattamenti usati nei diversi gruppi. In studi dove gli obiettivi chiave sono autoriportati (es scala visiva analogica, diario del dolore), il valutatore viene considerato “cieco” se il paziente era “cieco”.

Criterio 8.

I risultati di almeno un obiettivo dello studio sono stati ottenuti in più dell'85% dei soggetti inizialmente assegnati ai gruppi.

Questo criterio è soddisfatto solamente se l'articolo specifica chiaramente *sia* il numero dei soggetti inizialmente assegnati ai gruppi *sia* il numero dei soggetti da cui sono state ottenute le misure degli obiettivi chiave. Per studi dove gli obiettivi sono misurati in diversi momenti nel tempo, un obiettivo chiave deve essere stato misurato in più dell'85% dei soggetti in uno dei diversi momenti.

Criterio 9.

Tutti i soggetti analizzati al termine dello studio hanno ricevuto il trattamento (sperimentale o di controllo) cui erano stati assegnati oppure, se non è stato così, i dati di almeno uno degli obiettivi principali sono stati analizzati per “intenzione al trattamento”.

Un'analisi per *intenzione al trattamento* significa che se i soggetti non hanno ricevuto il trattamento (o la condizione di controllo) come da assegnazione e se le misure degli obiettivi sono presenti, l'analisi dei dati è stata eseguita come se i soggetti avessero ricevuto il trattamento (o la condizione di controllo) cui erano stati assegnati. Questo criterio è soddisfatto anche, qualora non vi sia menzione dell'analisi per intenzione al trattamento, se l'articolo afferma chiaramente che tutti i soggetti hanno ricevuto il trattamento o la condizione di controllo cui erano stati assegnati.

Criterio 10.

I risultati della comparazione statistica tra i gruppi sono riportati per almeno uno degli obiettivi principali.

Una comparazione statistica *fra gruppi* comporta un confronto statistico fra un gruppo ed un altro. A seconda del disegno dello studio, questo può comportare il confronto fra due o più trattamenti od il confronto fra il trattamento od il placebo. L'analisi può essere una semplice comparazione fra i risultati misurati dopo la somministrazione del trattamento od un confronto fra le variazioni in un gruppo rispetto alle variazioni nell'altro (quando si è usata un'analisi fattoriale della varianza il secondo è spesso riportato come una “group time interaction”). Il confronto può essere in forma di verifica di un'ipotesi (che fornisce un valore “p”, che indica la probabilità che i gruppi differiscano solo per l'effetto del caso) od in forma di una stima (per esempio la differenza media o mediana, o la differenza tra proporzioni, od il numero dei soggetti da trattare, od il rischio relativo o l'hazard ratio) corredata del proprio intervallo di confidenza.

Criterio 11.

Lo studio fornisce sia misure di grandezza che di variabilità per almeno uno degli obiettivi principali.

La *misura puntiforme* è una misura della dimensione dell'effetto del trattamento. L'effetto del trattamento può essere descritto come differenza fra i risultati dei gruppi o come il risultato in ciascuno dei gruppi. Le *misure di variabilità* includono deviazioni standard, errore standard, intervalli di confidenza, intervalli interquartili (o altri intervalli quantili) ed intervalli. La misura puntiforme e/o le misure di variabilità possono essere mostrate in forma grafica (per esempio, la deviazione standard può essere rappresentata come barra di variabilità in un grafico) purchè sia chiaro quale dato sia rappresentato graficamente (per esempio, deve essere chiaro se le barre rappresentano l'errore standard o la deviazione standard). Dove i risultati siano in categorie questo criterio è soddisfatto se viene fornito per ogni categoria il numero di soggetti di ogni gruppo.

ALLEGATO 2

Risk of Bias Tool

Domain	Support for judgement	Review authors' judgement
<i>Selection bias</i>		
Random sequence generation	Describe the method used to generate the allocation sequence in sufficient detail to allow an assessment of whether it should produce comparable groups.	Selection bias (biased allocation to interventions) due to inadequate generation of a randomised sequence.
Allocation concealment	Describe the method used to conceal the allocation sequence in sufficient detail to determine whether intervention allocations could have been foreseen in advance of, or during, enrolment.	Selection bias (biased allocation to interventions) due to inadequate concealment of allocations prior to assignment.
<i>Performance bias</i>		
Blinding of participants and personnel Assessments should be made for each main outcome (or class of outcomes)	Describe all measures used, if any, to blind study participants and personnel from knowledge of which intervention a participant received. Provide any information relating to whether the intended blinding was effective.	Performance bias due to knowledge of the allocated interventions by participants and personnel during the study.
<i>Detection bias</i>		
Blinding of outcome assessment Assessments should be made for each main outcome (or class of outcomes)	Describe all measures used, if any, to blind outcome assessors from knowledge of which intervention a participant received. Provide any information relating to whether the intended blinding was effective.	Detection bias due to knowledge of the allocated interventions by outcome assessors.
<i>Attrition bias</i>		
Incomplete outcome data Assessments should be made for each main outcome (or class of outcomes)	Describe the completeness of outcome data for each main outcome, including attrition and exclusions from the analysis. State whether attrition and exclusions were reported, the numbers in each intervention group (compared with total randomized participants), reasons for attrition/exclusions where reported, and any re-inclusions in analyses performed by the review authors.	Attrition bias due to amount, nature or handling of incomplete outcome data.

Domain	Support for judgement	Review authors' judgement
Reporting bias		
Selective reporting	State how the possibility of selective outcome reporting was examined by the review authors, and what was found.	Reporting bias due to selective outcome reporting.
Other bias		
Other sources of bias	State any important concerns about bias not addressed in the other domains in the tool. If particular questions/entries were pre-specified in the review's protocol, responses should be provided for each question/entry.	Bias due to problems not covered elsewhere in the table.

RANDOM SEQUENCE GENERATION

Selection bias (biased allocation to interventions) due to inadequate generation of a randomised sequence.

Criteria for a judgement of 'Low risk' of bias.	The investigators describe a random component in the sequence generation process such as: - Referring to a random number table; - Using a computer random number generator; - Coin tossing; - Shuffling cards or envelopes; - Throwing dice; - Drawing of lots; - Minimization*. *Minimization may be implemented without a random element, and this is considered to be equivalent to being random.
Criteria for the judgement of 'High risk' of bias.	The investigators describe a non-random component in the sequence generation process. Usually, the description would involve some systematic, non-random approach, for example: - Sequence generated by odd or even date of birth; - Sequence generated by some rule based on date (or day) of admission; - Sequence generated by some rule based on hospital or clinic record number. Other non-random approaches happen much less frequently than the systematic approaches mentioned above and tend to be obvious. They usually involve judgement or some method of non-random categorization of participants, for example: - Allocation by judgement of the clinician; - Allocation by preference of the participant; - Allocation based on the results of a laboratory test or a series of tests; - Allocation by availability of the intervention.
Criteria for the judgement of 'Unclear risk' of bias.	Insufficient information about the sequence generation process to permit judgement of 'Low risk' or 'High risk'.

ALLOCATION CONCEALMENT

Selection bias (biased allocation to interventions) due to inadequate concealment of allocations prior to assignment.

Criteria for a judgement of 'Low risk' of bias.	Participants and investigators enrolling participants could not foresee assignment because one of the following, or an equivalent method, was used to conceal allocation: Central allocation (including telephone, web-based and pharmacy-controlled randomization); Sequentially numbered drug containers of identical appearance; Sequentially numbered, opaque, sealed envelopes.
Criteria for the judgement of 'High risk' of bias.	Participants or investigators enrolling participants could possibly foresee assignments and thus introduce selection bias, such as allocation based on: Using an open random allocation schedule (e.g. a list of random numbers); Assignment envelopes were used without appropriate safeguards (e.g. if envelopes were unsealed or nonopaque or not sequentially numbered); Alternation or rotation; Date of birth; Case record number; Any other explicitly unconcealed procedure.
Criteria for the judgement of 'Unclear risk' of bias.	Insufficient information to permit judgement of 'Low risk' or 'High risk'. This is usually the case if the method of concealment is not described or not described in sufficient detail to allow a definite judgement – for example if the use of assignment envelopes is described, but it remains unclear whether envelopes were sequentially numbered, opaque and sealed.

BLINDING OF PARTICIPANTS AND PERSONNEL

Performance bias due to knowledge of the allocated interventions by participants and personnel during the study.

Criteria for a judgement of 'Low risk' of bias.	Any one of the following: No blinding or incomplete blinding, but the review authors judge that the outcome is not likely to be influenced by lack of blinding; Blinding of participants and key study personnel ensured, and unlikely that the blinding could have been broken.
Criteria for the judgement of 'High risk' of bias.	Any one of the following: No blinding or incomplete blinding, and the outcome is likely to be influenced by lack of blinding; Blinding of key study participants and personnel attempted, but likely that the blinding could have been broken, and the outcome is likely to be influenced by lack of blinding.
Criteria for the judgement of 'Unclear risk' of bias.	Any one of the following: Insufficient information to permit judgement of 'Low risk' or 'High risk'; The study did not address this outcome.

BLINDING OF OUTCOME ASSESSMENT

Detection bias due to knowledge of the allocated interventions by outcome assessors.

Criteria for a judgement of 'Low risk' of bias.	Any one of the following: No blinding of outcome assessment, but the review authors judge that the outcome measurement is not likely to be influenced by lack of blinding;
---	---

	Blinding of outcome assessment ensured, and unlikely that the blinding could have been broken.
Criteria for the judgement of 'High risk' of bias.	Any one of the following: No blinding of outcome assessment, and the outcome measurement is likely to be influenced by lack of blinding; Blinding of outcome assessment, but likely that the blinding could have been broken, and the outcome measurement is likely to be influenced by lack of blinding.
Criteria for the judgement of 'Unclear risk' of bias.	Any one of the following: Insufficient information to permit judgement of 'Low risk' or 'High risk'; The study did not address this outcome.
INCOMPLETE OUTCOME DATA	
Attrition bias due to amount, nature or handling of incomplete outcome data.	
Criteria for a judgement of 'Low risk' of bias.	Any one of the following: No missing outcome data; Reasons for missing outcome data unlikely to be related to true outcome (for survival data, censoring unlikely to be introducing bias); Missing outcome data balanced in numbers across intervention groups, with similar reasons for missing data across groups; For dichotomous outcome data, the proportion of missing outcomes compared with observed event risk not enough to have a clinically relevant impact on the intervention effect estimate; For continuous outcome data, plausible effect size (difference in means or standardized difference in means) among missing outcomes not enough to have a clinically relevant impact on observed effect size; Missing data have been imputed using appropriate methods.
Criteria for the judgement of 'High risk' of bias.	Any one of the following: Reason for missing outcome data likely to be related to true outcome, with either imbalance in numbers or reasons for missing data across intervention groups; For dichotomous outcome data, the proportion of missing outcomes compared with observed event risk enough to induce clinically relevant bias in intervention effect estimate; For continuous outcome data, plausible effect size (difference in means or standardized difference in means) among missing outcomes enough to induce clinically relevant bias in observed effect size; 'As-treated' analysis done with substantial departure of the intervention received from that assigned at randomization; Potentially inappropriate application of simple imputation.
Criteria for the judgement of 'Unclear risk' of bias.	Any one of the following: Insufficient reporting of attrition/exclusions to permit judgement of 'Low risk' or 'High risk' (e.g. number randomized not stated, no reasons for missing data provided); The study did not address this outcome.
SELECTIVE REPORTING	
Reporting bias due to selective outcome reporting.	
Criteria for a judgement of 'Low risk' of bias.	Any of the following: The study protocol is available and all of the study's pre-specified (primary and secondary) outcomes that are of interest in the review have been reported in the pre-specified way;

	The study protocol is not available but it is clear that the published reports include all expected outcomes, including those that were pre-specified (convincing text of this nature may be uncommon).
Criteria for the judgement of 'High risk' of bias.	Any one of the following: Not all of the study's pre-specified primary outcomes have been reported; One or more primary outcomes is reported using measurements, analysis methods or subsets of the data (e.g. subscales) that were not pre-specified; One or more reported primary outcomes were not pre-specified (unless clear justification for their reporting is provided, such as an unexpected adverse effect); One or more outcomes of interest in the review are reported incompletely so that they cannot be entered in a meta-analysis; The study report fails to include results for a key outcome that would be expected to have been reported for such a study.
Criteria for the judgement of 'Unclear risk' of bias.	Insufficient information to permit judgement of 'Low risk' or 'High risk'. It is likely that the majority of studies will fall into this category.
OTHER BIAS	
Bias due to problems not covered elsewhere in the table.	
Criteria for a judgement of 'Low risk' of bias.	The study appears to be free of other sources of bias.
Criteria for the judgement of 'High risk' of bias.	There is at least one important risk of bias. For example, the study: Had a potential source of bias related to the specific study design used; or Has been claimed to have been fraudulent; or Had some other problem.
Criteria for the judgement of 'Unclear risk' of bias.	There may be a risk of bias, but there is either: Insufficient information to assess whether an important risk of bias exists; or Insufficient rationale or evidence that an identified problem will introduce bias.