



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. 2018/2019

Campus Universitario di Savona

**Qual è la miglior posologia per l'esercizio fisico aerobico
nei pazienti con sensibilizzazione centrale?**

Candidato:

Dott.ssa Ft Rosa Esposito

Relatore:

Dott. Ft OMPT Riccardo Gambugini

SOMMARIO

ABSTRACT

1. INTRODUZIONE	3
2. MATERIALI E METODI.....	5
2.1 OBIETTIVI E QUESITO DI REVISIONE	5
2.2 CRITERI DI INCLUSIONE ED ESCLUSIONE.....	5
2.3 STRATEGIE DI RICERCA.....	6
2.4 CRITERI DI SELEZIONE DEGLI STUDI.....	7
2.5 VALUTAZIONE DELLA VALIDITA' INTERNA.....	7
3. RISULTATI.....	8
3.1 SELEZIONE DEGLI STUDI	8
3.2 ESTRAZIONE DEI DATI.....	10
3.3 RISCHIO DI BIAS DEGLI STUDI SELEZIONATI	14
3.4 SINOSI DEI RISULTATI	15
4. DISCUSSIONE.....	20
5. CONCLUSIONI	24
5.1 PUNTI DI FORZA E LIMITI DELLO STUDIO	25
BIBLIOGRAFIA	26

ABSTRACT

INTRODUZIONE: La Sensibilizzazione Centrale (CS) è oggi definita dalla IASP come *“Increased responsiveness of nociceptive neurons in the central nervous system to their normal or subthreshold afferent input”* [2]. In letteratura sono presenti svariate definizioni e il fenomeno è descritto con diverse caratteristiche ma, nonostante questa eterogeneità, le evidenze scientifiche sono concordi nel sostenere che questa condizione risulti essere uno dei fenomeni responsabili del dolore persistente e sia fortemente correlata all'aumento della disabilità in una importante percentuale di soggetti affetti da dolore cronico [4;5;6].

Tra i vari trattamenti e approcci proposti per la gestione dei pazienti con CS, l'esercizio terapeutico somministrato secondo una modalità di tipo tempo-contingente e l'esercizio fisico aerobico, sembrano aver avuto un riscontro positivo [26;27]. Per quanto riguarda la somministrazione dell'esercizio aerobico in questa popolazione di pazienti, risulta però ancora poco chiaro quali siano i parametri di intensità, frequenza e durata maggiormente raccomandati. Sarà scopo di questa revisione sistematica andare ad indagare proprio le evidenze presenti in letteratura riguardanti la migliore posologia da prescrivere per l'esecuzione dell'esercizio fisico aerobico in pazienti con Sensibilizzazione Centrale.

MATERIALI E METODI: L'elaborazione della strategia di ricerca è stata effettuata attraverso il modello PICO ed è stata eseguita nella banca dati Medline (tramite l'interfaccia PubMed). Sono state costruite due stringhe di ricerca in quanto la prima non ha portato a risultati soddisfacenti. Sono stati inclusi studi RCT in lingua inglese e sono stati esclusi studi non in lingua inglese o italiana e il cui obiettivo non fosse strettamente pertinente a quello della revisione sistematica. La selezione degli studi è stata eseguita per lettura di titolo, abstract e full text mentre la valutazione della validità interna è stata effettuata attraverso l'analisi del Rischio di BIAS della Cochrane Collaboration per gli RCT, Risk of Bias 2 (RoB 2.0).

RISULTATI: La stringa di ricerca ha prodotto 2747 risultati e attraverso il nostro processo di screening e sulla base dei criteri d'inclusione ed esclusione è stato possibile includere, analizzare e valutare 10 articoli. Il rischio di bias è abbastanza variabile e la ricerca ha messo in evidenza come sia poco soddisfacente il numero di lavori presenti, relativi allo studio della posologia dell'esercizio aerobico in pazienti con CS. Le evidenze mostrano inoltre una discreta variabilità nelle indicazioni per quanto riguarda la durata sia della singola sessione che della frequenza settimanale consigliata. Per ciò che concerne l'intensità è stato possibile osservare come gli autori, nella maggior parte degli articoli, abbiano invece scelto dei criteri comuni per la prescrizione.

CONCLUSIONI: In conclusione è possibile affermare che questa revisione sistematica, se da un lato ha messo in evidenza delle attendibili indicazioni da poter seguire per la prescrizione dell'esercizio aerobico in pazienti con CS, dall'altro ha anche portato alla luce come la letteratura attualmente manchi di un soddisfacente numero di studi specifici e mirati in tal senso. Le indicazioni ricavate, inoltre, sono relative a pazienti con un preciso quadro clinico, ossia la Fibromialgia e pertanto tali indicazioni sono state proposte tenendo conto non solo della CS ma anche del quadro clinico specifico. Alla luce di tutto questo perciò è possibile affermare che sono presenti ancora insufficienti evidenze scientifiche per poter delineare dei criteri di somministrazione dell'esercizio aerobico generalizzabili e raccomandabili in pazienti con CS.

1. INTRODUZIONE

Il fenomeno della Sensibilizzazione Centrale (CS) è stato osservato per la prima volta già a partire dai primi anni '80 [1].

La definizione nel corso degli anni è stata rivista da vari autori e nel 2009 *l'International Association for the Study of Pain (IASP)* definisce questo fenomeno come:

“Increased responsiveness of nociceptive neurons in the central nervous system to their normal or subthreshold afferent input” [2].

Il termine “ipereccitabilità” è quello più frequentemente utilizzato per identificare questa condizione ma, per quanto riguarda le manifestazioni indicative della presenza o meno di CS, ancora vi è molta confusione.

L'eterogeneità di definizioni e caratteristiche descritte in letteratura relativa a questa condizione è legata anche all'uso, talvolta improprio, del termine “CS” utilizzato spesso come termine “ombrello” per inglobare una serie di disfunzioni del sistema nervoso [3]. Queste sono responsabili di un'aumentata e anomala responsività dello stesso ma che, secondo diversi autori, erroneamente o comunque con troppa facilità vengono attribuiti a questa condizione.

Nonostante le discordanze relative a questi aspetti è possibile affermare che la CS rappresenti uno dei fenomeni responsabili del dolore persistente e correlata ad un aumento dell'intensità del dolore e della disabilità in una importante percentuale di soggetti affetti da dolore cronico e quindi uno dei meccanismi volti a favorirlo [4;5;6].

Indagare non soltanto i meccanismi fisiopatologici ma anche e soprattutto le migliori proposte di trattamento per affrontare questa condizione risulta fondamentale dal momento che, in diverse condizioni, sembra essere il principale meccanismo di sostegno del dolore.

Nei soggetti con Sensibilizzazione Centrale gli aspetti da valutare sono diversi e strettamente interconnessi tra loro. Alcune condizioni come lo stress e i disturbi del sonno che caratterizzano pazienti di questo tipo rendono il trattamento complesso e articolato [7;8;9].

Le proposte di trattamento non sono univoche e un ruolo fondamentale è svolto sicuramente dalla Pain Neuroscience Education (PNE). Educare il paziente, informarlo e metterlo nella condizione di capire il proprio dolore, l'origine di questo e sradicare le convinzioni sbagliate di cui è imbevuto il soggetto, risulta un tassello fondamentale e imprescindibile affinché la persona accetti le proposte terapeutiche, aderisca a quest'ultime e possa così controllare la paura e tutte quelle risposte protettive sbagliate che mette in atto [10;11;12].

La gestione di problematiche specifiche come lo stress o i disturbi del sonno che spesso si riscontrano nei pazienti con CS sono da riferire a figure specializzate e pertanto sarà necessario

indirizzare e incentivare i pazienti a consultare figure adatte nella gestione di problematiche non strettamente di competenza fisioterapica.

Per ciò che riguarda l'intervento fisioterapico, come premesso, risulta ancora discusso e non vi sono indicazioni specifiche. Questa particolare popolazione di soggetti si presenta con dolore sproporzionato, non meccanico, diffuso, pattern non definito, convinzioni errate legate alla correlazione tra movimento e dolore con conseguente chinesiofobia, iperalgesia, allodinia e spesso ipersensibilità non correlata al sistema muscolo-scheletrico ma a stimoli di altro tipo come, ad esempio, luce e rumori [13;14;15;16].

L'esercizio terapeutico sembra aver prodotto buoni risultati nei pazienti con CS e l'approccio sicuramente raccomandato è quello della *Graded Exposure Therapy* [17;18;19;20;21;22;23;24;25].

Attualmente è possibile affermare che l'attività aerobica sia consigliata e da incentivare nei pazienti con Sensibilizzazione Centrale [26;27] e lo scopo di questo lavoro di revisione sarà indagare quali sono le modalità e la posologia maggiormente raccomandate.

2. MATERIALI E METODI

2.1 OBIETTIVI E QUESITO DI REVISIONE

Scopo di questa revisione è quello di indagare i migliori parametri di intensità, durata e frequenza dell'esercizio fisico aerobico per la popolazione di pazienti con Sensibilizzazione Centrale. La ricerca degli studi ha come obiettivo quello di identificare tutti quegli articoli che possano rispondere nella maniera più chiara e pertinente al quesito clinico rispettando i criteri di ricerca.

Per l'elaborazione della strategia di ricerca è stato utilizzato il modello

PICO: Quesito di trattamento

P: popolazione di soggetti con sensibilizzazione

centrale I: esercizio aerobico

C: -

O: Dolore, Quality of Life, Soddisfazione del paziente.

2.2 CRITERI DI INCLUSIONE ED ESCLUSIONE

CRITERI DI INCLUSIONE

- Elaborati con disegno di studio RCT
- Studi in lingua italiana o inglese
- Studi in cui vi siano indicazioni esplicite sulla posologia dell'esercizio aerobico in pazienti con Sensibilizzazione Centrale

CRITERI DI ESCLUSIONE

- Studi non in lingua inglese o italiana

2.3 STRATEGIE DI RICERCA

Gli studi saranno selezionati mediante una ricerca bibliografica degli articoli pubblicati in lingua inglese nelle banche dati elettroniche utilizzando come database MEDLINE e come interfaccia PubMed. La ricerca sarà condotta fino a Marzo 2020 e non saranno adottati limiti temporali per quanto riguarda l'inizio.

Le stringhe di ricerca utilizzate sono le seguenti:

- 1) (((((((((((((((("central sensitization") OR "central sensitizations") OR "central sensitisation") OR "central sensitisations") OR "Central Nervous System Sensitization"[Mesh]) OR "pain sensitization") OR "pain sensitizations") OR "pain sensitisation") OR "pain sensitisations") OR "neural sensitization") OR "neural sensitizations") OR "neural sensitisation") OR "neural sensitisations") OR "central pain syndrome") OR "central pain syndromes") OR "central sensitivity syndrome") OR "central sensitivity syndromes"))))))) AND ((exercises OR aerobic exercise OR aerobic exercises OR exercise, aerobic OR exercises, aerobic OR physical activity OR activities, physical OR activity, physical OR physical activities OR exercise, physical OR exercises, physical OR physical exercise OR physical exercises OR exercise training OR exercise trainings OR training, exercise OR trainings, exercise))
- 2) (((((((((((((((("central sensitization") OR "central sensitizations") OR "central sensitisation") OR "central sensitisations") OR "central nervous system sensitization"[MeSH Terms]) OR "pain sensitization") OR "pain sensitizations") OR "pain sensitisation") OR "pain sensitisations") OR "neural sensitization") OR "neural sensitizations") OR "neural sensitisation") OR "neural sensitisations") OR "central pain syndrome") OR "central pain syndromes") OR "central sensitivity syndrome") OR "central sensitivity syndromes") OR Fibromyalgia[MeSH Terms]) OR Chronic fatigue syndrome[MeSH Terms])) AND (((exercises OR aerobic exercise OR aerobic exercises OR exercise, aerobic OR exercises, aerobic OR physical activity OR activities, physical OR activity, physical OR physical activities OR exercise, physical OR exercises, physical OR physical exercise OR physical exercises OR exercise training OR exercise trainings OR training, exercise OR trainings, exercise))))

2.4 CRITERI DI SELEZIONE DEGLI STUDI

A partire dal numero totale dei lavori ottenuti sarà effettuato uno screening manuale dei potenziali articoli elegibili secondo i criteri di inclusione e di esclusione e secondo vari steps:

Step 1: Selezione degli studi per titolo;

Step 2: Selezione degli studi per la lettura degli

abstract; Step 3: Selezione degli studi per analisi

dei full text;

2.5 VALUTAZIONE DELLA VALIDITA' INTERNA

Per la valutazione della validità interna ed il rischio di BIAS degli articoli inclusi, sarà utilizzata l'analisi del Rischio di BIAS della Cochrane Collaboration per gli RCT, Risk of Bias 2 (RoB 2.0).

.

3.RISULTATI

3.1 SELEZIONE DEGLI STUDI

La prima stringa di ricerca (1) non ha prodotto risultati soddisfacenti in quanto gli articoli ritrovati non risultavano pertinenti al quesito di ricerca o non soddisfacevano i criteri di inclusione ed esclusione.

La seconda stringa di ricerca (2) ha prodotto 2747 risultati e grazie al primo step della selezione sono stati esclusi 2412 articoli in quanto non presentavano nel titolo elementi pertinenti al quesito di ricerca e/o non erano attinenti ai criteri di inclusione. In un secondo momento, dopo la lettura dell'abstract, sono stati esclusi 266 articoli perché non pertinenti all'obiettivo della ricerca e/o non attinenti ai criteri di inclusione. Successivamente, con la lettura dei full-text relativi ai lavori selezionati precedentemente, sono stati esclusi 17 articoli di cui non è stato possibile reperire il full-text; 42 non risultavano pertinenti al quesito di ricerca o seppur pertinenti al quesito della ricerca non erano conformi ai criteri di inclusione ed esclusione in quanto il disegno di studio non era RCT

Gli articoli finali sui quali verrà sviluppata la revisione e che quindi risultano pertinenti all'argomento oggetto della revisione e rispettano i criteri di inclusione ed esclusione sono 10.

- 1. Hugo Jario de Almeida Silvia et al. 2019**
- 2. Carolina X. Sandler et al. 2016**
- 3. Giovana Fernandes et al. 2016**
- 4. W. Michael Hooten et al. 2012**
- 5. Borja Sanudo et al. 2011**
- 6. Mannerkorpi et al. 2011**
- 7. Diego Munguà-Izquierdo et al. 2008**
- 8. Pablo Tomas-Carus et al. 2008**
- 9. Selwyn C M Richards et al. 2002**
- 10. Kathy Y Fulcher et al. 2000**

Il processo di selezione è riportato nella Flow-chart (figura 1)

FLOW CHART

Presentazione del processo di identificazione degli studi utilizzati per la revisione

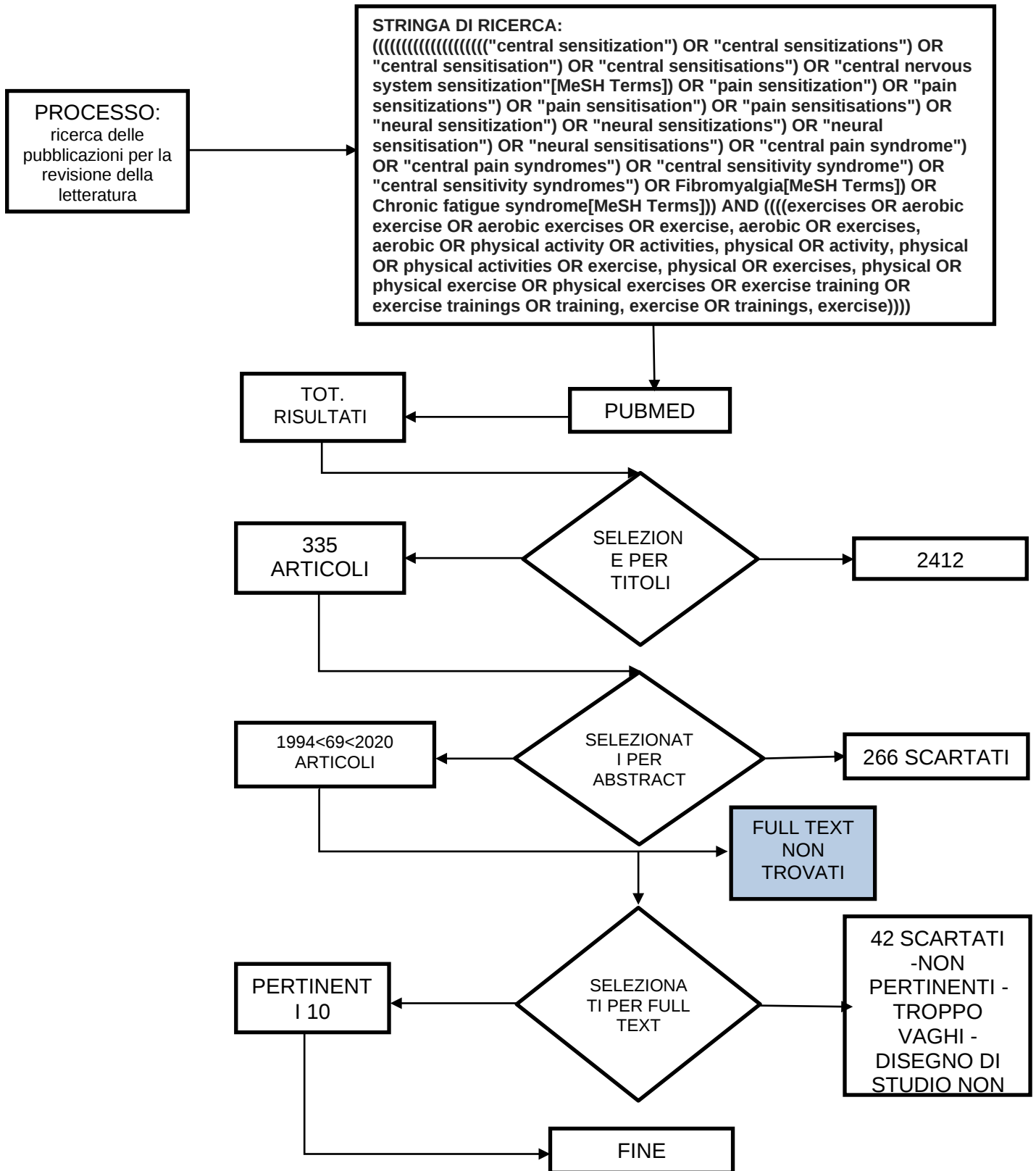


Figura 1.

3.2 ESTRAZIONE DEI DATI

È stata fatta una sintesi dei dati per ognuno degli studi inclusi nella revisione così da raggruppare ed evidenziare i punti salienti degli articoli (Tabella 1).

Tabella 1: SINTESI STUDI INCLUSI NELLA REVISIONE

Autore, anno di pubblicazione E disegno di studio	N° partecipanti (n), caratteristiche e criteri di inclusione/esclusione	Gruppi, intervento e numero di trattamenti (NT)	Misure di outcome	Valutazioni e follow-up	Risultati
1. Hugo J. Et al. <i>Protocol for a randomised controlled blind study</i>	N= 60 <u>Criteri di inclusione:</u> . donne tra 18 e 60 anni con diagnosi di fibromialgia secondo i criteri di classificazione dell'American College of Rheumatology e con dolore compreso tra 3 e 8 della scala VAS. <u>Criteri di esclusione:</u> . ipertensione non controllata; patologia cardiocircolatoria e/o patologia diabetica scompensata; storia di sincope o aritmia indotta dall'esercizio fisico; problema psichiatrico serio; problemi di tiroide; obesità; storia di esercizio regolare negli ultimi 6 mesi; intolleranza all'esercizio sistemico; qualsiasi altra condizione renda impossibile al pz fare attività fisica.	Gruppo 1= Pilates (30 pz) Gruppo 2= Aquatic aerobic therapy (30 pz) I pazienti di entrambi i gruppi si sono sottoposti al programma di esercizi (rispettivamente di Pilates o Esercizio aerobico in acqua) per un totale di 24 trattamenti suddivisi in 12 settimane per 2/7 giorni a settimana.	Primary: . Dolore (VAS) Secondary: . Impatto relativo alla patologia (<i>Fibromyalgia Impact Questionnaire-FIQ</i>) . Capacità funzionale (<i>Timed Up and Go test; Six-Minute Walk Test</i>) . Qualità del sonno (<i>The Pittsburgh Sleep Quality Index- PSQI; the Epworth Sleepiness Scale- Brazilian Portuguese version</i>) . Qualità della vita (<i>Short Form 36 Health Survey</i>).	. Baseline . 6 settimane . 12 settimane	Obiettivo dello studio è dimostrare che non ci sono differenze nei risultati sul dolore e sulla disabilità tra i pazienti sottoposti al programma di pilates e quelli sottoposti al programma di esercizio aerobico in acqua.
2. Carolina X. Sandler et al. Randomised cross-over design	N= 15; 1 pz non ha completato entrambi i programmi di esercizio. <u>Criteri di inclusione:</u> sono stati inclusi pazienti (donne e uomini) con diagnosi di sindrome da fatica cronica- CFS secondo i criteri diagnostici internazionali per la CFS. Inoltre sono stati inclusi pazienti con un pattern di sintomi stabili; un ritmo sonno-veglia regolare; in grado di	Tutti i pz. hanno completato due programmi di esercizi. Programma 1: esercizio continuo di moderata intensità (CONT) Programma 2: esercizio ad alta intensità con intervalli (HIIT)	. Stato psicologico e fisico (<i>Somatic and psychological health report- SPHERE</i>). . Qualità del sonno (<i>the Pittsburg Sleep Quality Index- PSQI</i>) . Fatica (<i>Fatigue and Energy scale- FES</i>) . Dolore (<i>Pressure pain thresholds- PPT</i>) . Attività fisica (<i>Equivital system</i>)	. Baseline . pre-esercizio . post-esercizio (tra la somministrazione di un programma e l'altro trascorrevano dalle 2 settimane a un massimo di due mesi per poter ristabilire i valori della baseline)	L'esercizio ad alta intensità intervallato da pause rispetto all'esercizio aerobico continuo a bassa intensità, a parità di carico di lavoro, non esacerba i sintomi relativi alla fatica percepita.

	eeguire 10-15 o 20-30 min. di camminata senza che vi sia un'esacerbazione prolungata dei sintomi. <u>Criteri di esclusione:</u> Uso di betabloccanti o altri farmaci in grado di influenzare la risposta cardiaca in seguito all'esercizio fisico; presenza di altre comorbidità che precludano la partecipazione al programma di esercizi.				
3. G. Fernandes et al. RCT	N=75 di cui 4 dropout <u>Criteri di inclusione:</u> Donne di età compresa tra i 18 e i 60 anni con diagnosi di Fibromialgia secondo i criteri dell'American College of Rheumatology; dolore di intensità tra 4 e 8 della scala VAS; capacità di nuotare; nessun cambiamento della cura farmacologica per la fibromialgia nei tre mesi precedenti. <u>Criteri di esclusione:</u> patologie cardiorespiratorie incontrollate o diabete mellito incontrollato; seri problemi psichiatrici; storia di regolare esercizio fisico (3/7 gg per almeno 30 min) nei ultimi tre mesi; controindicazioni all'esercizio in acqua; patologie reumatiche infiammatorie.	Gruppo 1= swimming group- SG (39 pz di cui 2 dropout) Gruppo 2= walking group- WG (36 pz di cui 2 dropout) I pazienti di entrambi i gruppi sono stati sottoposti al programma di esercizio assegnato 3 volte a settimana per 50 minuti. La durata totale del trattamento è stata di 12 settimane.	Primary: . Dolore (VAS) Secondary: . Impatto della patologia (<i>Fibromyalgia Impact Questionnaire-FIQ</i>) . Qualità della vita (<i>SF-36</i>) . Capacità cardiorespiratoria (<i>test cardiopolmonare</i>) . prestazione funzionale (<i>Timed Up-and Go Test</i>)	. Baseline (Tempo 0= T0) . 6 settimane . 12 settimane	Dopo 12 settimane di trattamento in entrambi i gruppi di pazienti è stato possibile osservare, con risultati sovrapponibili tra i due gruppi, un miglioramento del dolore, della capacità aerobica e della qualità della vita.
4. W. Michael Hooten et al. Randomised equivalence trial	N=72 di cui 6 dropout <u>Criteri di inclusione:</u> Donne di età media di 45 anni con diagnosi di Fibromialgia secondo i criteri dell'American College of Rheumatology; ammissione ad un programma ambulatoriale interdisciplinare di 3 settimane per il trattamento del dolore.	Gruppo 1= strength group- SG (36 pz di cui 2 dropout) Gruppo2= aerobic group (36 pz di cui 4 dropout) I due gruppi sono stati sottoposti al rispettivo programma di allenamento	. Dolore (<i>Multidimensional Pain Inventory</i>) . Capacità aerobica (<i>Peak Vo2</i>) . Forza muscolare (<i>Biodex Medical System</i>) . Soglia del dolore alla pressione (<i>Electronic algometer</i>)	. Baseline . 3 settimane	I risultati dello studio suggeriscono che un allenamento di forza e un allenamento aerobico hanno effetti equivalenti sulla riduzione della severità del dolore in pazienti con Fibromialgia.

	<u>Criteri di esclusione:</u> Patologie cardiovascolari; polmonari; ortopediche e altre patologie sistemiche che potrebbero limitare/impedire l'allenamento; patologie psichiatriche e la gravidanza.	quotidianamente tre 3 settimane.			
5. Borja Sanudo et al. RCT	N=42 di cui 4 dropout <u>Criteri di inclusione:</u> donne tra i 18 e i 65 anni con diagnosi di Fibromialgia secondo i criteri dell'America College of Rheumatology <u>Criteri di esclusione:</u> presenza di comorbidità come patologie respiratorie, cardiache, reumatologiche o psichiatriche gravi; persone che abbiano svolto altri percorsi riabilitativi nei 3 mesi precedenti.	Gruppo1= gruppo di esercizio-EG (21 pz di cui 3 dropout) Gruppo2= gruppo di controllo-CG (21 pz di cui 1 dropout) L'EG ha svolto un programma di allenamento combinato di esercizi aerobici e di rinforzo muscolare. Il programma è stato svolto 2 volte a settimana per 24 settimane. Il CG ha invece continuato a svolgere le consuete attività quotidiane.	. Impatto della patologia sulla salute fisica, psicologica e sulla qualità della vita. (<i>Fibromyalgia Impact Questionnaire-FIQ; Short Form Health Survey-SF-36; Beck Depression Inventory-BDI</i>)	. Baseline . 24 settimane	I risultati dello studio suggeriscono che un intervento combinato di esercizio aerobico e di rinforzo muscolare favoriscano un miglioramento dello stato di salute fisica, psicologica e della qualità della vita in donne con diagnosi di Fibromialgia.
6. Kim Dupree Jones RCTP	N=58 Criteri di inclusione ed esclusione non specificati.	Gruppo1= gruppo di esercizio, Nordic walking Gruppo2= gruppo di controllo, walking I due gruppi hanno svolto rispettivamente Nordic walking e semplice camminata. In entrambi i casi il programma è stato svolto 2 volte a settimana per 15 settimane.	. Capacità funzionale residua (<i>6-minute walking test</i>) . Impatto della patologia (<i>Fibromyalgia Impact Questionnaire-FIQ</i>)	Non informazioni.	Gli autori dell'articolo, sulla base dei risultati, hanno concluso che l'attività aerobica come il Nordic walking con un'intensità da moderata a intensa, risulta essere una valida modalità di esercizio per migliorare la capacità funzionale e favorire una diminuzione del livello di limitazioni delle attività.
7. Diego Munguía-Izquierdo et al. RCT	N=60 di cui 2 dropout e 5 esclusi dalla valutazione. <u>Criteri di inclusione:</u> Donne di età tra i 18 e i 60 anni con diagnosi di Fibromyalgia secondo i criteri dell'America College of Rheumatology.	Gruppo 1= gruppo esercizio-EG (35 pz di cui 6 non valutati) Gruppo 2= gruppo di controllo-CG (25 pz di cui 1 non valutato) Il gruppo 1 è stato sottoposto ad un	. Dolore (<i>Pressure pain thresholds</i>) . Stato di salute (<i>Fibromyalgia Impact Questionnaire</i>) . Qualità del sonno (<i>Pittsburg Sleep Quality Index</i>) . Stato psicologico	. Baseline . 16 settimane	Un programma di esercizi 3 volte a settimana per 16 settimane potrebbe migliorare la maggior parte della sintomatologia in pz con Fibromialgia. È stata inoltre riscontrata un'alta adesione al trattamento da

	<u>Criteri di esclusione:</u> Condizione di obesità patologica; patologie cardipolmonari; patologie endocrine o allergie non controllate; traumi severi; disturbi reumatologici infiammatori; severi disturbi psichiatrici.	programma di allenamento in acqua con esercizi di rinforzo, aerobici e di relax. Il trattamento è durato 16 settimane 3 volte alla settimana e per le stesse 16 settimane è stato invece chiesto al gruppo di controllo di continuare con le normali attività quotidiane.	(<i>State Anxiety Inventory</i>) . Capacità Fisica (<i>endurance strength to low loads tests</i>) . Funzione cognitiva (<i>Paced Auditory Serial Addition Task</i>) . Adesione al trattamento dopo 12 mesi dalla conclusione dello studio		parte delle pazienti che presentavano una sintomatologia più intensa.
8. Pablo Tomas-Carus et al. RCT	N=33 (3 pz non sono stati valutati) <u>Criteri di inclusione:</u> donne e uomini di età compresa tra i 37 e i 71 anni con diagnosi di Fibromialgia secondo i criteri dell'American College of Rheumatology. <u>Criteri di esclusione:</u> storia di trauma severo; frequenti emicranie; gravidanza in corso; patologie psichiatriche; patologie reumatiche infiammatorie; entrapment periferico di un nervo; partecipazione ad un altro programma terapeutico fisico, psicologico o ad un allenamento con più di una seduta a settimana di almeno 30 minuti per un periodo di due settimane, negli ultimi 5 anni.	Gruppo 1= gruppo di esercizio- EG (17 pz di cui 2 dropout) Gruppo 2 = gruppo controllo-CG (16 pz di cui 1 dropout) Il gruppo di esercizio è stato sottoposto ad un programma supervisionato di esercizi in acqua (esercizi aerobici e di rinforzo) 1 ora 3 volte a settimane per 8 mesi. Nel frattempo il gruppo di controllo non è stato sottoposto ad alcun trattamento.	. Impatto della patologia sullo stato di salute fisica e psicologica (<i>Fibromyalgia Impact Questionnaire-FIQ; State-Trait Anxiety Inventory</i>) . Physical fitness (<i>The Canadian Aerobic Fitness Test; Hand-grip dynamometry; 10-metre walking; 10-step stair-climbing; blind 1-leg stance</i>)	. Baseline . 8 mesi	Otto mesi di esercizio supervisionato in acqua calda hanno portato a miglioramenti a lungo termine della salute fisica e psicologica con risultati sovrapponibili a quelli di un programma terapeutico di più breve durata.
9. Selwyn C M Richards et al. RCT	N=136 <u>Criteri di inclusione:</u> Donne e uomini di età compresa tra i 18 e i 70 anni con diagnosi di Fibromialgia secondo i criteri dell'American College of Rheumatology. <u>Criteri di esclusione:</u> Presenza di patologie polmonari, cardiache, renali e neurologiche che potessero precludere l'allenamento previsto.	Gruppo 1=gruppo di esercizio-EG (69 pz) Gruppo 2=gruppo di controllo-CG (67 pz) Il gruppo di esercizio è stato sottoposto ad un programma di allenamento di tipo aerobico mentre il gruppo di controllo ad un trattamento basato su esercizi di rilassamento e allungamento.	Primary . Autovalutazione della variazione globale percepita dal pz (<i>Test autovalutativo</i>) Secondary . <i>Tender point count</i> . Impatto della patologia (<i>Fibromyalgia Impact Questionnaire</i>) . Stato di salute fisica e mentale (<i>Chalder Fatigue Scale e SF-36</i>)	. Baseline . 3 mesi . 6 mesi . 1 anno	I risultati dello studio dimostrano che pazienti con diagnosi di Fibromialgia possono trarre benefici a breve e a lungo termine da un trattamento basato su esercizi aerobici rispetto ad un trattamento basato su esercizi di rilassamento. Oltre tutto un programma riabilitativo come quello indicato

		Entrambi i gruppi hanno svolto i rispettivi programmi per 12 settimane due volte a settimana.	. Dolore (<i>McGill Pain Index</i>)		risulta essere semplice, efficace ed economico.
10. Kathy Y Fulcher et al. RCT (with control treatment crossover)	N=66 Criteri di inclusione: Pazienti con diagnosi di Sindrome da fatica cronica secondo i criteri di Oxford. Criteri di esclusione: Patologie psichiatriche o insonnia sintomatica.	Gruppo 1= gruppo sperimentale (33 pz di cui 4 dropout) Gruppo 2= gruppo di controllo (33 pz di cui 3 dropout) Il gruppo 1 è stato sottoposto ad un programma di allenamento aerobico almeno 6 giorni alla settimana per 12 settimane. Al gruppo 2 per lo stesso periodo di tempo e con la stessa frequenza sono stati assegnati esercizi di rilassamento e allungamento.	. Cambiamento percepito dal paziente (<i>test autovalutativo-Clinical global impression change score</i>) . Capacità funzionale (<i>SF-36</i>) . Massimo consumo di O2 . Forza muscolare	. Baseline . 12 settimane	I risultati dello studio supportano l'utilizzo di un programma di esercizi aerobici gradualmente nella gestione di pazienti con diagnosi di sindrome da fatica cronica.

3.3 RISCHIO DI BIAS DEGLI STUDI SELEZIONATI

Tutti gli studi presentano una randomizzazione dei partecipanti tranne due studi [2,6] in cui non sono presenti nell'articolo informazioni riguardanti il processo di randomizzazione. Il secondo dominio, in cui si indaga la possibile deviazione dall'intervento previsto, risulta essere per la maggior parte degli studi [1,2,3,7,8,9,10] un dominio dalla valutazione incerta a causa della mancanza di informazioni.

Nel complesso la validità interna degli studi risulta essere per la maggior parte di questi [1,3,4,7,8,9] in dubbio in quanto deficitaria di alcune informazioni. Per quanto riguarda i restanti articoli [2,5,6,10] almeno uno dei cinque domini presenta un alto rischio di bias e pertanto il risultato finale relativo alla validità interna dello studio presenta un altrettanto elevato rischio di bias.

I risultati della valutazione di tutti gli articoli sono riassunti nel grafico 1.

Grafico 1: Risk of Bias

	Randomization process	Deviations from intended interventions	Mising outcome data	Measurament of the outcome	Selection of the reported results	Overall bias
Hugo Jario de Almeida Silvia et al. 2019	L	SC	L	L	L	SC
Carolina X. Sandler et al. 2016	SC	SC	L	H	SC	H
Giovana Fernandes et al. 2016	L	SC	L	S	L	SC
W. Michael Hooten et al. 2012	L	L	L	S	L	SC
Borja Sanudo et al. 2011	L	L	H	L	L	H
Kim Dupree et al. 2011	SC	H	H	H	SC	H
Diego Munguía-Izquierdo et al. 2008	L	SC	L	L	L	SC
Pablo Tomas-Carus et al. 2008	L	SC	L	L	L	SC
Selwyn C M Richards et al. 2002	L	SC	L	L	L	SC
Kathy Y Fulcher et al. 2000	L	SC	H	L	L	H

3.4 SINOSSI DEI RISULTATI

Gli studi inclusi nella revisione hanno come obiettivo quello di valutare l'efficacia di diversi interventi in pazienti affetti da Fibromyalgia e in cui quindi risulta essere dominante la sensibilizzazione centrale. Le misure di outcome considerate sono state il dolore; l'impatto della patologia sulla vita; la qualità del sonno; la capacità funzionale.

L'esercizio aerobico negli studi selezionati ha talvolta rappresentato il programma sperimentale, altre quello assegnato al gruppo di controllo.

Come è possibile notare dalla Tabella 1 in cui sono riassunte le caratteristiche principali dei trattamenti somministrati nei vari studi, la tipologia di esercizio aerobico proposto è variabile; sono stati infatti designati cicli di esercizio in acqua; allenamento su cyclette o treadmill; passeggiate all'aria aperta e attività di Nordic walking.

Per quanto riguarda la posologia dell'esercizio e quindi i parametri di intensità e frequenza è possibile notare una sorta di coerenza tra i vari lavori.

L'intensità dell'esercizio è stata definita nella maggior parte dei casi sulla base della frequenza cardiaca massima teorica. In particolare ai pazienti è stato chiesto di lavorare con un'intensità tale da raggiungere non più del 70-80% della frequenza cardiaca massima teorica. Tale frequenza è stata calcolata principalmente sfruttando la classica formula di Karvonen ($220 - \text{età}$) o la più recente di Hirofumi Tanaka ($208 - 0.7 \times \text{età}$).

La frequenza settimanale degli interventi è stata tra i due e i tre incontri settimanali e la durata di ogni sessione di trattamento è andata da un minimo di 20 minuti ad un massimo di 1 ora.

Per quanto riguarda invece la durata totale del trattamento sono state riscontrate differenze più significative tra i vari studi in quanto il programma riabilitativo è stato sostenuto per un minimo di tre settimane ad un massimo di un anno.

La scelta di sottoporre i pazienti ad un trattamento più lungo, nel caso degli studi 2 e 5 è stata dovuta principalmente all'obiettivo proprio del lavoro, in quanto si voleva andare a valutare l'effetto del programma riabilitativo per un periodo di tempo prolungato. Inoltre, come specificato nell'introduzione dell'articolo 5 (Borja et al.), vi sono chiare evidenze nella letteratura scientifica dello sport che provano il maggior beneficio che traggono i pazienti con diagnosi di Fibromialgia, da un training riabilitativo prolungato (circa 24 settimane).

In uno solo degli articoli inclusi (10, Kathy Y Fulcher et al.) i parametri relativi alla posologia dell'esercizio aerobico a cui sono stati sottoposti i pazienti, risultano essere differenti da quelli riscontrati negli altri articoli della revisione. È stato proposto infatti un training cinque giorni a settimana per tre settimane. La durata di ogni trattamento era variabile da un minimo di 5 minuti ad un massimo di 15 con un incremento inter-seduta di 1-2 minuti, fino a raggiungere un massimo di 30 minuti a sessione. Per quanto riguarda l'intensità dell'esercizio, il limite è stato tra il 40 e il 50% del picco di consumo massimo di O₂.

I dati relativi al tipo e alla posologia di esercizio aerobico designato nei vari articoli, sono riassunti nella Tabella 1.

Tabella 1: Tipologia e posologia di esercizio

ARTICOLO	TRATTAMENTO	FREQUENZA	INTENSITA'	DURATA SESSIONE	DURATA DELLO STUDIO
Hugo Jario de Almeida Silvia et al. 2019	Esercizio in acqua (30°) -5 minuti di riscaldamento: 1. Camminata in senso orario a passo lento 2. Camminata in senso anti-orario a passo lento 3. Camminata a passo veloce con abduzione/adduzione delle braccia sul piano orizzontale 4. Camminata a passo veloce con flessione di ginocchio e anca alternato dx e sx e mano sul ginocchio opposto. -30 minuti di esercizi aerobici in acqua: 1. Camminata rapida sulle punte (2 giri) 2. Camminata rapida sui talloni (2 giri) 3. Marcia laterale rapida (2 giri) 4. Cerchi contro il flusso turbolento dell'acqua 5. Esercizi ritmici con noodles e floaters in vita 6. Movimenti ritmici degli arti superiori e inferiori -5 minuti di defaticamento: stessi esercizi della fase di riscaldamento più esercizi di respirazione diaframmatica	2/7 gg	Intensità in base allo sforzo percepito dal pz. Secondo la Scala di Borg	50 minuti	12 settimane

Carolina X. Sandler et al. 2016	Allenamento su Cyclette -5 min. di riscaldamento -20 min. di esercizio aerobico -5 min. di defaticamento	/	Riscaldamento a bassa intensità=40 watt Carico di lavoro aumentato fino a raggiungere la frequenza cardiaca target del 70 % del massimo previsto (APHRM) calcolato secondo l'equazione standard (208-0.7 x età).	30 minuti (per il gruppo con una maggiore capacità) 15-20 minuti (per il gruppo con una minore capacità)	/
Giovana Fernandes et al. 2016	Esercizio in acqua (gruppo sperimentale) Camminata (gruppo di controllo) -5 minuti di riscaldamento -40 min di esercizio -5 minuti defaticamento	3/7 gg	L'intensità dell'esercizio è stata calcolata sulla base della frequenza cardiaca determinata attraverso un test da sforzo. La frequenza di riferimento è stata di 11 battiti al di sotto della soglia anaerobica.	50 minuti	12 settimane
W. Michael Hooten et al. 2012	Esercizio su spinning bike	5/7 gg	I pazienti hanno lavorato al 70-75% della frequenza cardiaca massima calcolata secondo l'età (220 bpm – l'età).	10 minuti (settimana 1) 15 minuti (settimana 2) 20-30 minuti (settimana 3)	3 settimane
Borja Sanudo et al. 2011	Programma combinato di esercizi di rinforzo ed esercizi aerobici. Il trattamento proposto è stato così strutturato: -10 minuti di riscaldamento con movimenti multi-articolari -10-15 minuti di esercizi aerobici (camminata con movimenti delle braccia associato e jogging)	2/7 gg	I pazienti hanno lavorato al 65-70% della frequenza cardiaca massima calcolata secondo la formula 220-età	10 minuti di riscaldamento 10-15 minuti di esercizi aerobici	24 settimane
Kim Dupree et al. 2011	Nordic Walking	2/7 gg	Intensità da moderata a alta (13-15 sforzo percepito valutato Rated Perceived Exertion)	/	15 settimane

Diego Munguia-Izquierdo et al. 2008	Esercizio in acqua riscaldata (acqua al petto) -10 minuti di riscaldamento (camminata lenta ed es. di mobilità) - da 10 a 20 min di esercizi di rinforzo -20-30 min di esercizio aerobico -10 min di defaticamento a bassa intensità e con esercizi di rilassamento	3/7 gg	Intensità sufficiente a raggiungere tra il 50 e l'80% della frequenza cardiaca massima predetta dall'equazione 220-età	1 ora (circa)	16 settimane
Pablo Tomas-Carus et al. 2008	esercizio in acqua (fino alla vita) riscaldata -10 minuti di riscaldamento (camminata lenta e piccoli movimenti di intensità progressiva) -10 minuti di esercizio Aerobico -20 minuti di esercizi globali e di rinforzo usando la resistenza dell'acqua -10 minuti di esercizi aerobici -10 minuti di raffreddamento con esercizi a bassa intensità.	3/7 gg	Intensità tale da raggiungere il 60-65% della frequenza cardiaca massima	1 ora	8 mesi
Selwyn C M Richards et al. 2002	Camminata su treadmill o ciclismo su bicycles.	2/7 gg	L'intensità doveva essere tale da permettere al paziente di sudare leggermente e parlare comodamente con frasi complete.	Seduta di circa 6 minuti inizialmente con incremento graduale fino ad arrivare a 25 minuti alla fine delle 12 settimane.	12 settimane
Kathy Y Fulcher et al. 2000	Esercizi aerobici secondo le indicazioni dell' American College of Sports Medicine. Guidelines for exercise testing and prescription. 4th ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1991	5/7 gg	Intensità del 40% del picco di consumo di O ₂ (intensità crescente inter-seduta fino ad un massimo del 60%)	Durata della sessione crescente. Tra i 5-15 minuti inizialmente fino ad un massimo di 30 minuti da raggiungere nell'arco delle 12 settimane.	12 settimane

4. DISCUSSIONE

L'utilizzo dell'esercizio aerobico nei pazienti con Sensibilizzazione Centrale sembra essere attualmente un elemento cardine del trattamento in questa popolazione di soggetti.

Fino ad ora la letteratura si è espressa a favore dell'esercizio terapeutico [3;17;18;19;20;21;25] e della *Graded exposure therapy* che prevede un approccio di tipo tempo-contingente [3;10;19;28]. La posologia dell'esercizio secondo questo principio non può essere stabilita in relazione alla percezione del dolore provata dal paziente e ciò a causa proprio del meccanismo da cui questo è sostenuto.

I dati riportati in letteratura suggeriscono quindi delle coordinate secondo le quali orientare il trattamento e che, seppur chiariscono quale debba essere il filo conduttore per la prescrizione dell'esercizio aerobico, restano generiche [19;20;22;23;24;29;30;31].

Lo scopo di questa revisione, come anticipato, era proprio approfondire questi aspetti ed è stato possibile a tal proposito trarre qualche indicazione in più e più specifica relativa sia alla tipologia di esercizio aerobico da poter proporre che ai parametri di intensità, frequenza e durata a cui fare riferimento.

I risultati riportati in questo lavoro di revisione sono stati estrapolati da studi in cui l'obiettivo principale non era analizzare la posologia dell'esercizio aerobico e, quindi, pur essendo presenti delle informazioni a riguardo, non è stato possibile reperire negli studi il razionale su cui gli autori si sono basati per la prescrizione dell'esercizio.

Analizzando più nel dettaglio gli articoli inclusi, è possibile notare che l'obiettivo dei lavori è abbastanza vario. *Hugo Jario de Almeida Silva et al* e *W. Michael Hooten et al* [32;35] avevano come scopo valutare in pazienti con diagnosi di Fibromialgia, rispettivamente, l'efficacia del Pilates rispetto all'esercizio aerobico acquatico e l'effetto di un programma di esercizi di rinforzo rispetto ad uno basato sull'esercizio aerobico. In questi due studi il gruppo di esercizio aerobico ha rappresentato il gruppo di controllo e in entrambi i casi gli autori hanno proposto una tipologia e una modalità di somministrazione dell'esercizio secondo le indicazioni presenti in letteratura per quanto riguarda il trattamento specificamente di pazienti con Fibromialgia [34;35;36;37;38;39].

Gli studi di *Borja Sanudo et al.*, *Diego Munguà-Izquierdo et al.*, *Pablo Tomas-Carus et al.*, *Selwyn C M Richards et al.* [40;41;42;43] avevano come scopo, invece, quello di valutare l'efficacia di un programma di esercizi aerobici sulla sintomatologia di pazienti con diagnosi di Fibromialgia e, nel caso specifico degli studi di *Borja Sanudo et al.* e *Pablo Tomas-Carus et al.* valutarne l'effetto a lungo termine. In questi quattro lavori, a differenza dei precedenti, il gruppo sperimentale è stato rappresentato dai pazienti che svolgevano il programma aerobico ma, nonostante ciò, anche in

questo caso gli autori hanno proposto un programma di esercizi tenendo conto della specifica letteratura relativa al trattamento di pazienti fibromialgici.

Gli articoli di Giovanna Fernandes et al. e Kim Dupree Jones [44;45] hanno invece indagato e paragonato, sempre in pazienti con diagnosi di Fibromialgia, gli effetti di due modalità di esercizio aerobico differenti. In entrambi i casi il gruppo di controllo ha svolto come attività aerobica la camminata mentre al gruppo sperimentale è stato proposto nel primo studio [44] l'allenamento in piscina, nel secondo [45] il Nordic walking. Anche in questi studi la bibliografia a cui gli autori si sono attenuti per programmare il training di esercizi, in entrambi i casi, è sempre relativa a studi riguardanti pazienti con Fibromialgia.

È possibile notare da quanto detto finora come oltre all'obiettivo degli studi talvolta non direttamente correlato a quello della nostra revisione sistematica, anche la popolazione di soggetti protagonista sia abbastanza esclusiva. I programmi sono stati svolti su pazienti con uno specifico quadro clinico che, seppur caratterizzato da Sensibilizzazione Centrale come espressamente descritto in alcuni articoli [33;40], ha influenzato la scelta della tipologia e della modalità di prescrizione dell'esercizio aerobico.

Al netto di queste considerazioni necessarie affinché i dati estrapolati possano essere letti con lo spirito critico appropriato e analizzando i criteri con cui è stato programmato il training aerobico in ognuno degli studi, è possibile affermare che:

Per quanto riguarda la *frequenza settimanale* e la *durata intra-seduta* del training riabilitativo, nella maggior parte degli studi [32;38;40;41;44] la frequenza prescritta oscilla tra i due e i tre incontri settimanali, mentre solo in due lavori [33;46] è stato proposto un allenamento con una frequenza penta-settimanale. Allo stesso tempo si è riscontrata anche una discreta variabilità relativa alla durata non tanto del singolo trattamento globale, quanto dello spazio dedicato all'interno di ogni sessione all'esercizio aerobico vero e proprio.

Altri studi che non è stato possibile includere nella revisione in quanto non conformi ai criteri d'inclusione, risultano presentare indicazioni sovrapponibili a quelle sopra riportate. In particolare, anche in un pilot study del 2016 di Gemma V.Espì et al.[47] il cui scopo era indagare l'effetto dell'esercizio aerobico a basso impatto combinato con la musico-terapia, in pazienti con diagnosi di Fibromialgia, è stato proposto un allenamento con esercizi dinamici, fluidi, volti a migliorare la funzionalità. La durata complessiva del trattamento come in altri studi è stata di 8 settimane con incontri bisettimanali da 60 minuti ognuno.

- L'*intensità* dell'esercizio è stata stabilita sulla base della frequenza cardiaca massima ed è risultato essere un criterio di riferimento comune a tutti gli studi. Probabilmente la scelta di stabilire l'intensità target dell'esercizio sulla base di una formula matematica standard

come quella di Karvonen (220-età) o la più recente di Hirofumi Tanaka (208 - 0.7 x età) è stata dovuta all'ampio range di età del campione di pazienti preso in esame nei vari articoli. Nella maggior parte dei casi il campione comprendeva soggetti tra i 18 e i 75 anni e quindi con notevoli e naturali differenze costituzionali, di capacità fisica, aerobica e di movimento. Inserire la frequenza cardiaca massima come riferimento e utilizzare queste formule matematiche per stabilire l'intensità target dell'esercizio, ha fatto quindi in modo che si tenesse conto di un fattore non trascurabile come l'età.

A sostegno di ciò vi è un articolo del 2010 di Maria Carolina D Lemos et al.[48] che anche in questo caso non è stato possibile includere nella revisione a causa del disegno di studio. In questo lavoro gli autori si sono occupati proprio di indagare quali fossero i migliori parametri di intensità per la prescrizione dell'esercizio aerobico in pazienti con diagnosi di Fibromialgia, patologia per la quale, appunto, l'esercizio aerobico è considerato tra i trattamenti d'elezione. In particolare l'obiettivo era determinare come utilizzare le formule per la frequenza cardiaca basate sull'età (già ampiamente utilizzate per prescrivere l'intensità dell'esercizio in pazienti sani) nella popolazione di pazienti affetti da Fibromialgia, e valutare quale modello matematico fosse più affidabile a tal fine.

Sono state considerate le formule di Karvonen (220-età) e di Hirofumi Tanaka (208-0.7 x età); la conclusione dello studio è stata favorevole e a sostegno dell'utilizzo di tali formule per stimare l'HRMax e per la prescrizione di esercizi nelle donne con Fibromialgia. Inoltre, la formula di Karvonen che utilizza la FC ottenuta dal test ergometrico, ha mostrato una correlazione migliore nel determinare l'intensità dell'esercizio. Anche in questo studio, come in alcuni di quelli inclusi nella revisione, gli autori raccomandano di considerare come soglia massima da raggiungere durante l'allenamento il 75-80% dell'HRMax.

Nonostante il criterio per stabilire quale debba essere l'intensità a cui lavorare sia comune alla maggior parte dei lavori, il target proposto nei vari studi sembra invece avere una discreta variabilità. In alcuni studi [33;40;51] viene proposto di lavorare al 70% della frequenza cardiaca massima mentre altri articoli [41;42;46] presentano come intensità target un lavoro al 60% della frequenza cardiaca massima. Nei restanti articoli [32;38;44;45] non risulta esserci un parametro specifico ma solo delle indicazioni per poter affrontare l'esercizio lavorando al di sotto della soglia anaerobica.

Nonostante queste differenze, la letteratura è comunque più omogenea su questo aspetto e il criterio a cui i vari autori nel corso degli anni hanno fatto riferimento per stabilire la soglia dell'intensità a cui lavorare, è comune ai vari articoli.

- Per quanto concerne infine la *tipologia* di esercizio maggiormente consigliata, non si è riscontrata una netta prevalenza di un tipo di allenamento rispetto agli altri. Sono stati proposti esercizi in acqua, l'allenamento su cyclette, la camminata, nell'articolo di K.Y

Fulcher et al.[46] è stata data al paziente la possibilità di scegliere tra la camminata, il nuoto e l'allenamento su cyclette, mentre in alcuni articoli si parla soltanto di esercizi aerobici ma non è specificato di che tipo [38;40]. In un followup report di S. E. Gowans del 2004 [49], non incluso nella revisione, gli autori per facilitare la compliance e minimizzare il dolore post-esercizio hanno proposto un programma in cui le sessioni per le prime 6 settimane sono state condotte in una piscina con acqua riscaldata e a 7 settimane i pazienti sono passati a due sessioni di camminata in una palestra e un allenamento in piscina svolgendo così un programma di esercizi combinato. Quest'ultima proposta lascia dedurre che le tipologie di esercizio spesso si equivalgano e che la scelta debba essere probabilmente fatta anche sulla base delle preferenze del paziente come sostenuto anche dall'articolo di Kathy Y Fulcher et al. [46].

A sostegno delle informazioni ricavate dagli articoli analizzati finora, vi è anche un un pilot study del 2012 di R. Norman Harden et al.[50], il cui obiettivo era verificare l'effetto di un programma di esercizi aerobici da svolgere a casa per la gestione dei sintomi in pazienti fibromialgici.

Un aspetto molto importante di questo lavoro, aldilà del contenuto riguardante la posologia dell'esercizio, è rappresentato anche dal razionale, chiaramente espresso, su cui si basa il trattamento proposto nello studio. Nell'introduzione del lavoro è infatti presente un esplicito riferimento al fatto che la sintomatologia nei pazienti con diagnosi di Fibromialgia sia sostenuta da una componente di Sensibilizzazione Centrale e che in diversi studi il ricondizionamento aerobico abbia mostrato buoni risultati, rivelandosi così un approccio efficace. Scopo dello studio era però indagare gli effetti di un possibile approccio domiciliare e quindi più indipendente dalla gestione e supervisione medica, per poter così favorire la riduzione dei costi relativi alla presa in carico e gestione di questi pazienti.

Il programma è durato 12 settimane e si è basato sulle indicazioni dell'American College of Sports Medicine (ACSM) e su programmi proposti in precedenza da Burckhardt et al.

Quest'ultimo studio, seppur non incluso nella revisione, può rappresentare uno spunto di riflessione in quanto abbiamo qui ritrovato dei criteri di prescrizione in linea con quanto riportato negli altri articoli valutati, un chiaro riferimento alla componente di Sensibilizzazione centrale che fa supporre sia stata considerata nel programmare l'esercizio secondo determinate modalità e la proposta di un programma domiciliare così da poter ridurre i costi e aumentare la compliance da parte del paziente.

5. CONCLUSIONI

Nel capitolo “Materiali e metodi” è stato messo in luce come una prima stringa di ricerca strettamente specifica e i cui termini chiave erano rigorosamente legati all'obiettivo di questo lavoro di revisione, non abbia fornito risultati soddisfacenti. Questo è stato il motivo per cui la ricerca si è evoluta in una direzione che ci permettesse, anche se indirettamente, di ricercare le informazioni, i dati e le nozioni relative al nostro quesito, attraverso articoli il cui scopo non fosse primariamente legato al nostro.

Questo lavoro, nonostante tutto, ci ha fornito da un lato delle indicazioni teoriche e pratiche da poter comunque tenere a mente nella presa in carico di un paziente con Sensibilizzazione Centrale, dall'altro però è servito anche come trampolino per poter fare delle considerazioni.

In primo luogo, non bisogna tralasciare il fatto che la Sensibilizzazione Centrale sia una condizione riscontrata in relazione a diversi quadri patologici. A partire da questa premessa la prima considerazione è proprio relativa ai risultati ricavati da questa ricerca che, se da una parte possono orientare il nostro trattamento, dall'altro restano comunque il frutto di studi relativi ad una nicchia specifica di soggetti dal momento che per la maggior parte il campione di popolazione protagonista degli studi era affetto da Fibromialgia. Questo fa sorgere dei punti di domanda e rende i criteri di prescrizione dell'esercizio adottati nei diversi lavori, probabilmente, non applicabili in maniera universale a tutti i soggetti che presentino CS. I contesti patologici possono essere differenti e, non essendo descritto negli articoli il razionale per cui vi sia l'indicazione a svolgere l'esercizio secondo una determinata posologia, non vi sono motivate basi per poter generalizzare ed estendere le indicazioni date per un paziente che manifesta CS nel contesto di una Fibromialgia anche ad un paziente con Sensibilizzazione Centrale in relazione ad un altro quadro clinico.

In secondo luogo, il fatto che attualmente ancora la letteratura manchi di studi il cui scopo sia proprio andare ad indagare la modalità e i criteri più corretti di somministrazione dell'esercizio aerobico in questa particolare categoria di pazienti, dovrebbe rappresentare un incentivo affinché si inizi ad andare verso una ricerca di questo tipo dal momento che la CS risulta essere uno dei meccanismi volti a sostenere il dolore in una consistente fetta di pazienti con dolore cronico.

Indagare questo aspetto nel dettaglio, investire in un lavoro di ricerca mirato e con obiettivi specifici in tal senso, potrebbe essere un fondamentale punto di svolta non solo per risolvere una problematica importante e non poco frequente ma anche per ottimizzare i costi e le risorse che vengono investite dal paziente e per il paziente nel fronteggiare un problema che per la sua natura può protrarsi per un notevole lasso di tempo.

5.1 PUNTI DI FORZA E LIMITI DELLO STUDIO

I punti di forza di questa revisione sistematica sono rappresentati dalla correttezza metodologica con cui è stata condotta.

I limiti dello studio sono rappresentati invece dal numero poco consistente di studi che è stato possibile includere e valutare nella revisione nonostante lo screening sia stato effettuato a partire da più di 2000 articoli.

Il lavoro di revisione, inoltre, è stato eseguito da una persona soltanto.

BIBLIOGRAFIA

1. Woolf, Clifford J. (Dec 1983). "Evidence for a central component of post-injury pain hypersensitivity". *Nature*. **306** (5944): 686–688. doi:10.1038/306686a0. ISSN0028-0836
2. Part III: Pain Terms, A Current List with Definitions and Notes on Usage (pp 209-214) Classification of Chronic Pain, Second Edition, IASP Task Force on Taxonomy, edited by H. Merskey and N. Bogduk, IASP Press, Seattle, ©1994
3. Nijs J, Malfliet A, Ickmans K, Baert I, Meeus M. Treatment of central sensitization in patients with 'unexplained' chronic pain: an update. *Expert Opin Pharmacother*. 2014;15(12):1671-1683. doi:10.1517/14656566.2014.925446
4. Jull G, Sterling M, Kenardy J, Beller E. Does the presence of sensory hypersensitivity influence outcomes of physical rehabilitation for chronic whiplash? A preliminary RCT. *Pain*. 2007;129(1-2):28-34. doi:10.1016/j.pain.2006.09.030
5. Lim EC, Sterling M, Pedler A, Coombes BK, Vicenzino B. Evidence of spinal cord hyperexcitability as measured with nociceptive flexion reflex (NFR) threshold in chronic lateral epicondylalgia with or without a positive neurodynamic test. *J Pain*. 2012;13(7):676-684. doi:10.1016/j.jpain.2012.04.005
6. Aguilar Ferrándiz ME, Nijs J, Gidron Y, et al. Auto-Targeted Neurostimulation Is Not Superior to Placebo in Chronic Low Back Pain: A Fourfold Blind Randomized Clinical Trial. *Pain Physician*. 2016;19(5):E707-E719.
7. Thompson, J. M., & Neugebauer, V. (2018). Cortico-limbic pain mechanisms. *Neuroscience Letters*, <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2018.11.037>
8. Nijs, J., Loggia, M. L., Polli, A., Moens, M., Huysmans, E., Goudman, L., ... Clauw, D. (2017). Sleep disturbances and severe stress as glial activators: key targets for treating central sensitization in chronic pain patients? *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, 21(8), 817–826. <https://doi.org/10.1080/14728222.2017.1353603>
9. Nijs, J., Mairesse, O., Neu, D., Leysen, L., Danneels, L., Cagnie, B., ... Goubert, D. (2018). Sleep Disturbances in Chronic Pain: Neurobiology, Assessment, and Treatment in Physical Therapist Practice, 98(5), 325–335.
10. De Jong JR, Vlaeyen JWS, Onghena P, et al. Fear of movement/(re)injury in chronic low back pain - Education or exposure in vivo as mediator to fear reduction? *Clin J Pain*. 2005;21(1):9-72. doi:10.1097/00002508-200501000-00002.
11. Moseley, G. L., & Butler, D. S. (2015). Fifteen Years of Explaining Pain: The Past, Present, and Future. *Journal of Pain*, 16(9), 807–813. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2015.05.005>
12. Watson, J. A., Ryan, C. G., Cooper RGN, L., Ellington, D., Whittle, R., Lavender, M., ... Martin, D. J. (2019). Pain neuroscience education for adults with chronic musculoskeletal pain: a mixed-methods systematic review and meta-analysis. *Journal of Pain*. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2019.02.011>
13. Smart KM, Blake C, Staines A, Thacker M, Doody C. Mechanisms-based classifications of musculoskeletal pain: Part 1 of 3: Symptoms and signs of central sensitisation in patients with low back (±leg) pain. *Man Ther*. 2012;17(4):336-344. doi:10.1016/j.math.2012.03.013.
14. Smart KM, Blake C, Staines A, Thacker M, Doody C. Mechanisms-based classifications of musculoskeletal pain: Part 2 of 3: Symptoms and signs of peripheral neuropathic pain in patients with low back (±leg) pain. *Man Ther*. 2012;17(4):345-351. doi:10.1016/j.math.2012.03.003.
15. Smart KM, Blake C, Staines A, Thacker M, Doody C. Mechanisms-based classifications of musculoskeletal pain: Part 3 of 3: Symptoms and signs of nociceptive pain in patients with low back (±leg) pain. *Man Ther*. 2012;17(4):352-357. doi:10.1016/j.math.2012.03.002.

16. Nijs J, Torres-Cueco R, van Wilgen CP, et al. Applying modern pain neuroscience in clinical practice: criteria for the classification of central sensitization pain. *Pain Physician*. 2014;17(5):447-457.
17. Andersen, L. L., Andersen, C. H., Sundstrup, E., Jakobsen, M. D., Mortensen, O. S., & Zebis, M. K. (2012). Central adaptation of pain perception in response to rehabilitation of musculoskeletal pain: randomized controlled trial. *Pain Physician*. Sep-Oct;15(5):385-94
18. Henriksen, M., Klokke, L., Graven-Nielsen, T., Bartholdy, C., Jørgensen, T. S., Bandak, E., ... Bliddal, H. (2014). Association of exercise therapy and reduction of pain sensitivity in patients with knee osteoarthritis: A randomized controlled trial. *Arthritis Care and Research*, 66(12), 1836–1843.
19. Nijs J, Lluch Gires E, Lundberg M, et al. Exercise therapy for chronic musculoskeletal pain: Innovation by altering pain memories. *Man Ther*. 2015;20(1):216-220. doi:10.1016/j.math.2014.07.004.
20. Svensson M, Lexell J, Deierborg T. Effects of physical exercise on neuroinflammation, neuroplasticity, neurodegeneration, and behavior: what we can learn from animal models in clinical settings. *Neurorehabil Neural Repair*. 2015;29:577–589.
21. Malfliet, A., Kregel, J., Coppieters, I., De Pauw, R., Meeus, M., Roussel, N., ... Nijs, J. (2018). Effect of pain neuroscience education combined with cognition-targeted motor control training on chronic spinal pain a randomized clinical trial. *JAMA Neurology*, 75(7), 808–817.
22. Lima L V, Abner TSS, Sluka KA. Does exercise increase or decrease pain? Central mechanisms underlying these two phenomena. *J Physiol*. 2017;595(13):4141-4150. doi:10.1113/JP273355.
23. Eller Smith Potential Mechanisms Underlying Centralized Pain and Emerging Therapeutic Interventions *Frontiers in Cellular Neuroscience* 2018
24. Rice, D., Nijs, J., Kosek, E., Wideman, T., Hasenbring, M. I., Koltyn, K., Graven-Nielsen, T., Polli, A. (2019). Exercise induced hypoalgesia in pain-free and chronic pain populations: State of the art and future directions. *The Journal of Pain*.
25. Caneiro J, Smith A, Rabey M, Moseley GL, O'Sullivan P. Process of Change in Pain-Related Fear: Clinical Insights From a Single-Case of Persistent Back Pain Managed With Cognitive Functional Therapy. *J Orthop Sport Phys Ther*. 2017;1-38. doi:10.2519/jospt.2017.7371.
26. Aysun G et al, Does aerobic exercise affect the hypothalamic- pituitary-adrenal hormonal response in patients with fibromyalgia syndrome? *J. Phys. Ther. Sci*. 27: 2225–2231, 2015
27. Busch, A. J., Webber, S. C., Brachaniec, M., Bidonde, J., Bello-Haas, V. D., Danyliw, A. D., et al. (2011). Exercise therapy for fibromyalgia. *Curr. Pain Headache Rep*. 15, 358–367. doi: 10.1007/s11916-011-0214-2
28. Vlaeyen JWS, Morley S, Linton SJ, Boersma K, de Jong J. Pain-related fear. Exposure- based treatment of chronic pain. USA: IASP Press Seattle; 2012. p. 196.
29. Almeida C, et al Exercise therapy normalizes BDNF upregulation and glial hyperactivity in a mouse model of neuropathic pain. *Pain*. 2015 Mar;156(3):504-13. doi: 10.1097/01.j.pain.0000460339.23976.12.
30. Heijnen, S., Hommel, B., Kibele, A., & Colzato, L. S. (2016). Neuromodulation of aerobic exercise-A review. *Frontiers in Psychology*, 6(JAN), 1–6. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.01890>
31. Spielman LJ, Little JP, Klegeris A. Physical activity and exercise attenuate neuroinflammation in neurological diseases. *Brain Res Bull*. 2016;125:19–29
32. Silva HJA, Lins CAA, Nobre TTX, de Sousa VPS, Caldas RTJ, de Souza MC. Mat Pilates and aquatic aerobic exercises for women with fibromyalgia: a protocol for a randomised controlled blind study. *BMJ Open*. 2019;9(2):e022306. Published 2019 Feb 19. doi:10.1136/bmjopen-2018-022306

33. Hooten WM, Qu W, Townsend CO, Judd JW. Effects of strength vs aerobic exercise on pain severity in adults with fibromyalgia: a randomized equivalence trial. *Pain*. 2012;153(4):915-923. doi:10.1016/j.pain.2012.01.020
34. Busch AJ, Barber KA, Overend TJ, et al. Exercise for treating fibromyalgia syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD003786. 10.
35. Carville SF, Arendt-Nielsen L, Arendt-Nielsen S, et al. EULAR evidence-based recommendations for the management of fibromyalgia syndrome. *Ann Rheum Dis* 2008;67:536–41. 11.
36. Bidonde J, Busch AJ, Webber SC, et al. Aquatic exercise training for fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev* 2014:CD011336
37. Gowans SE, DeHueck A, Voss S, Silaj A, Abbey SE, Reynolds WJ. Effect of a randomized, controlled trial of exercise on mood and physical function in individuals with fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2001;45:519–29
38. Richards SC, Scott DL. Prescribed exercise in people with fibromyalgia: parallel group randomised controlled trial. *BMJ* 2002;325:185.
39. Valkeinen H, Alen M, Hakkinen A, Hannonen P, Kukkonen-Harjula K, Hakkinen K. Effects of concurrent strength and endurance training on physical fitness and symptoms in postmenopausal women with fibromyalgia: a randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil* 2008;89:1660–6.
40. Sañudo B, Galiano D, Carrasco L, de Hoyo M, McVeigh JG. Effects of a prolonged exercise program on key health outcomes in women with fibromyalgia: a randomized controlled trial. *J Rehabil Med*. 2011;43(6):521-526. doi:10.2340/16501977-0814
41. Munguía-Izquierdo D, Legaz-Arrese A. Assessment of the effects of aquatic therapy on global symptomatology in patients with fibromyalgia syndrome: a randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil*. 2008;89(12):2250-2257. doi:10.1016/j.apmr.2008.03.026
42. Tomas-Carus P, Gusi N, Häkkinen A, Häkkinen K, Leal A, Ortega-Alonso A. Eight months of physical training in warm water improves physical and mental health in women with fibromyalgia: a randomized controlled trial. *J Rehabil Med*. 2008;40(4):248-252. doi:10.2340/16501977-0168
43. Richards SC, Scott DL. Prescribed exercise in people with fibromyalgia: parallel group randomised controlled trial. *BMJ*. 2002;325(7357):185. doi:10.1136/bmj.325.7357.185
44. Fernandes G, Jennings F, Nery Cabral MV, Pirozzi Buosi AL, Natour J. Swimming Improves Pain and Functional Capacity of Patients With Fibromyalgia: A Randomized Controlled Trial. *Arch Phys Med Rehabil*. 2016;97(8):1269-1275. doi:10.1016/j.apmr.2016.01.026
45. Jones KD. Nordic walking in fibromyalgia: a means of promoting fitness that is easy for busy clinicians to recommend. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(1):103. Published 2011 Feb 16. doi:10.1186/ar3225
46. Fulcher KY, White PD. Randomised controlled trial of graded exercise in patients with the chronic fatigue syndrome. *BMJ*. 1997;314(7095):1647-1652. doi:10.1136/bmj.314.7095.1647
47. Espí-López GV, Inglés M, Ruescas-Nicolau MA, Moreno-Segura N. Effect of low-impact aerobic exercise combined with music therapy on patients with fibromyalgia. A pilot study. *Complement Ther Med*. 2016;28:1-7. doi:10.1016/j.ctim.2016.07.003
48. Lemos MC, Valim V, Zandonade E, Natour J. Intensity level for exercise training in fibromyalgia by using mathematical models. *BMC Musculoskelet Disord*. 2010;11:54. Published 2010 Mar 22. doi:10.1186/1471-2474-11-54
49. Gowans SE, Dehueck A, Voss S, Silaj A, Abbey SE. Six-month and one-year followup of 23 weeks of aerobic exercise for individuals with fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. 2004;51(6):890-898. doi:10.1002/art.20828

50. Harden RN, Song S, Fasen J, et al. Home-based aerobic conditioning for management of symptoms of fibromyalgia: a pilot study. *Pain Med.* 2012;13(6):835-842. doi:10.1111/j.1526-4637.2012.01384.x
51. Sandler CX, Lloyd AR, Barry BK. Fatigue Exacerbation by Interval or Continuous Exercise in Chronic Fatigue Syndrome. *Med Sci Sports Exerc.* 2016;48(10):1875-1885. doi:10.1249/MSS.0000000000000983