



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI
DI GENOVA



Università degli Studi di Genova

Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche

Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno-
Infantili

Master in Riabilitazione dei Disordini Muscoloscheletrici

A.A. 2019/2020

Campus Universitario di Savona

Efficacia dell'esercizio aerobico e di rinforzo nel trattamento della fibromialgia: revisione della letteratura

Candidato:

Dott.ssa Annalisa Tosi, FT

Relatore:

Dott.ssa Anastasia D'Orlando, FT, OMPT

INDICE

ABSTRACT	5
1. INTRODUZIONE	6
1.1 Cenni epidemiologici	6
1.2 Patologie concomitanti e fattori di rischio	7
1.3 Processo diagnostico	8
1.4 Opzioni di trattamento	10
1.5 Obiettivi dello studio	11
2. MATERIALI E METODI	12
2.1 Modalità di ricerca:	12
2.2 Criteri di eleggibilità:	12
2.3 Strategie di ricerca:	13
2.4 Selezione degli studi	14
2.5 Estrazione e gestione dei dati	15
2.6 Valutazione della qualità metodologica degli studi e risk of Bias	15
3. RISULTATI	16
3.1 Flow diagram e modalità di inclusione degli studi	16
3.2 Risk of Bias degli studi selezionati (ROB 2.0)	18
3.3 Caratteristiche generali degli studi	20
3.4 Estrazione dei dati	21
3.5 Analisi dei singoli studi	26
4. DISCUSSIONE	35
4.1 Limiti della revisione sistematica	42
4.2 Implicazioni per la ricerca	42
4.3 Implicazioni per la pratica clinica	43
5. CONCLUSIONI	44

6. BIBLIOGRAFIA	45
Appendice	49
Allegato 1	49
Allegato 2	51

ABSTRACT

BACKGROUND: la fibromialgia è una patologia cronica caratterizzata da dolore muscolo-scheletrico diffuso, associato a diversi sintomi e manifestazioni cliniche. In letteratura sono disponibili opzioni di trattamento di tipo farmacologico e non per la gestione dei sintomi e delle disabilità correlate. Ad oggi l'esercizio aerobico rappresenta la tipologia di intervento attivo con più evidenze a suo supporto, tuttavia negli ultimi anni sono stati condotti RCT e revisioni sistematiche per esaminare il ruolo dell'esercizio di rinforzo.

OBIETTIVI: lo scopo della revisione è di ricercare se ci siano evidenze in letteratura riguardo l'efficacia dell'esercizio di rinforzo e indagare eventuali differenze rispetto all'esercizio aerobico.

MATERIALI E METODI: la selezione degli studi della presente revisione sistematica è stata condotta tramite le banche dati di MEDLINE (motore di ricerca Pubmed), PEDro e The Cochrane Library. La qualità metodologica degli RCT è stata valutata tramite il Risk of Bias tool 2.0 (ROB 2.0). Sono stati inclusi studi clinici randomizzati in lingua inglese che prevedessero un confronto tra esercizio di rinforzo e aerobico su un campione di pazienti fibromialgici di età \geq di 18 anni.

RISULTATI: partendo da 869 studi e applicando i criteri di inclusione ed esclusione, sono stati selezionati e analizzati per la revisione 6 RCT. Gli studi inclusi hanno mostrato una qualità generale medio-bassa, si osserva inoltre una certa eterogeneità rispetto a numerosità del campione, durata dello studio, follow-up, aderenza al trattamento, protocolli di esercizio proposto e modalità di erogazione. Analizzando i risultati riportati negli RCT gli autori sono concordi nell'affermare che non vi siano differenze tra esercizio aerobico e di rinforzo nel trattamento della fibromialgia.

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI: l'esercizio di rinforzo rappresenta un'alternativa valida all'esercizio aerobico per il trattamento dei pazienti fibromialgici. Alcuni tra i paper inclusi non hanno previsto un follow-up al termine dell'intervento e non hanno indagato parametri quali forza e capacità aerobica. Sono necessari studi di maggiore qualità metodologica per confermare i risultati ottenuti e integrare le informazioni ad oggi note con quelle mancanti, al fine di garantire al clinico dei dati più completi per scegliere la tipologia di esercizio da proporre al paziente.

1. INTRODUZIONE

La fibromialgia, o sindrome fibromialgica, è una malattia cronica caratterizzata da dolore muscolo-scheletrico diffuso con eziologia ignota, associato a diversi sintomi e manifestazioni cliniche quali disturbi del sonno, alterazioni cognitive, astenia e ansia¹.

Inizialmente pare che questa condizione sia stata definita “fibrosite”, termine utilizzato al fine di sottolineare il significativo ruolo che si pensava avesse l’infiammazione periferica nella patofisiologia della malattia. Questa concezione è ad oggi superata, infatti viene definita “sindrome da dolore centrale, caratterizzata dalla disfunzione dei circuiti nervosi preposti alla percezione, trasmissione e processazione delle afferenze nocicettive, con manifestazione prevalente del dolore a livello dell’apparato muscoloscheletrico”. Oltre al dolore possono essere presenti molteplici sintomi di accompagnamento (astenia, disturbi del sonno, dolori addominali...) comuni ad altre sindromi da sensibilizzazione centrale. Particolari caratteristiche genetiche ed una ridotta capacità individuale di tolleranza agli stressors ambientali predispongono all’insorgenza della malattia e sono pertanto considerati tra i fattori di rischio².

Il sintomo principale è il dolore e viene descritto come una sensazione intensa di bruciore o formicolio. Tale sintomatologia è accompagnata dalla presenza di aree di elettiva dolorabilità alla digitopressione, definite tender points (TPs), localizzate in corrispondenza di alcune inserzioni tendinee o nei ventri muscolari stessi. Il dolore è variabile, con cambiamenti riguardo alla localizzazione e intensità nel tempo³.

1.1 Cenni epidemiologici

Dopo l’osteoartrite è la seconda patologia reumatica più comune. La prevalenza va dal 2 all’8% della popolazione (questa variabilità dipende dai criteri utilizzati per l’identificazione dei pazienti) e aumenta con l’aumentare dell’età. La fibromialgia può svilupparsi a qualsiasi età e non ci sono evidenze che affermino una maggior prevalenza nei paesi industrializzati. In letteratura sono disponibili poche stime relative all’incidenza⁴⁻⁹.

Tenendo presente i criteri diagnostici del 2011, che prendono in considerazione sia disturbi muscoloscheletrici che non-muscoloscheletrici, si può parlare di rapporto donna:uomo come 2:1, come in altre condizioni di dolore cronico^{10,11}.

1.2 Patologie concomitanti e fattori di rischio

Il meccanismo della sensibilizzazione centrale sembra essere il più coinvolto nell'eziopatogenesi della malattia e consiste in una dispercezione del dolore risultante in un'aumentata risposta agli stimoli mediata dal sistema nervoso centrale. Il Sistema nervoso centrale, amplificando la sensazione dolorosa, aumenta la percezione reale del dolore stesso. La capacità di modulazione del dolore attraverso le vie discendenti è alterata in molti pazienti affetti da fibromialgia: in particolare sembra compromessa l'attività serotoninergica-noradrenergica. La sensibilità al dolore è poligenica e la differenza di sensibilità al dolore può risultare da disequilibri o attività alterata di vari neurotrasmettitori. La serotonina sembra essere coinvolta anche nei meccanismi dell'umore e del sonno, rendendo plausibile la correlazione di questi con la fibromialgia¹².

È inoltre coinvolto il meccanismo della sommazione temporale del dolore o "windup", sostenuto dalla ripetitiva stimolazione delle fibre nocicettive: dopo uno stimolo doloroso, stimoli successivi della medesima intensità vengono percepiti come più dolorosi¹³.

L'ipersensibilità agli stimoli dolorosi si manifesta in clinica come iperalgesia e allodinia. In risonanza magnetica funzionale la risposta del cervello a questi stimoli ha mostrato pattern di attivazione in aree di processazione del dolore in seguito ad un lieve stimolo pressorio sulla cute o ad uno stimolo di calore. Questi fenomeni di centralizzazione possono anche dare affaticamento, problemi di memoria, disturbi del sonno o del tono dell'umore^{14,15}.

Si ipotizza inoltre che potrebbero esserci basi genetiche per questi disordini: i familiari di primo grado di pazienti con fibromialgia possono riportare una storia di dolore cronico e, se paragonati a parenti di individui non affetti da fibromialgia, hanno una maggior propensione a soffrire di questa sindrome o di altri stati di dolore cronico. Studi suggeriscono che circa il

50% di rischio di sviluppare la fibromialgia o la sindrome del colon irritabile è genetico e il restante 50% è determinato da fattori ambientali^{16,17}.

Tra i fattori ambientali scatenanti rientrano alcuni tipi di infezioni da Epstein-Barr virus, malattia di Lyme, febbre Q ed epatite virale. Aver subito dei traumi fisici, con coinvolgimento in particolare della colonna vertebrale, potrebbe costituire un altro fattore scatenante della malattia. In alcuni pazienti però questi fattori non sono stati identificati e il ruolo di infezioni e traumi sull'eziologia della patologia è stato rivalutato^{9,18}.

Può anche presentarsi in pazienti con diagnosi di osteoartrosi, artrite reumatoide e lupus. Il 10-30% di questi pazienti rientrano tra i criteri di inclusione per la fibromialgia. I pazienti fibromialgici hanno una probabilità dalle 2 alle 7 volte maggiore di avere una o più delle seguenti condizioni di comorbidità: cefalea, dismenorrea, disturbi temporo-mandibolari, lupus eritematoso sistemico e artrite reumatoide, altri disturbi definiti "funzionali" come depressione, ansia, attacchi di panico, fatica cronica, sindrome del colon irritabile, endometriosi, cistite interstiziale/sindrome dell'uretra irritabile e altre sindromi dolorose regionali come lombalgia o cervicalgia. La patologia è stata associata a diversi fattori psicologici, tra cui traumi di infanzia e abusi, eventi come sindrome da stress post traumatico legata ad esposizione a guerre o ad eventi catastrofici¹⁹⁻²¹.

I fattori di rischio parzialmente modificabili per lo sviluppo della fibromialgia sono: sonno poco riposante, obesità, inattività, bassa soddisfazione legata al lavoro e qualità di vita^{4,22}.

Una recente revisione ha inoltre riportato una riduzione nella variabilità del battito cardiaco, iperattività simpatica e una brusca risposta autonoma allo stress in pazienti fibromialgici. Tuttavia la correlazione causale tra fibromialgia e disfunzione del sistema nervoso autonomo non è ad oggi conosciuta, di conseguenza non si sa se il trattamento di molte di queste anomalie possa essere associato ad un miglioramento dei sintomi²³.

1.3 Processo diagnostico

I sintomi della fibromialgia possono essere molto invalidanti, risulta quindi importante formulare una diagnosi precoce, anche se spesso si assiste a considerevoli ritardi diagnostici

a causa della complessità della condizione, che possono avere un notevole impatto a lungo termine sulla malattia¹².

L'American College of Rheumatology (ACR) nel 1990 ha formulato dei criteri classificativi per la fibromialgia. Per rientrare in questi criteri diagnostici i soggetti dovevano presentare dolore muscolo-scheletrico diffuso a livello dello scheletro assiale, sopra e sotto il bacino, presente da almeno 3 mesi come tenderness in 11 o più di 18 tender points miofasciali (TPs) evocabili alla digitopressione indotta da una pressione di 4kg/cm² o mediante algometro a pressione¹⁰.

Tuttavia, a seguito di osservazioni condotte su pazienti reumatici e fibromialgici, si riscontra che un quarto dei pazienti affetti da fibromialgia non soddisfaceva i criteri di classificazione del 1990²⁴.

Nel 2011 vengono aggiornati i criteri classificativi, che considerano anche altri sintomi di accompagnamento non muscolo-scheletrici, quali la presenza e la severità della fatica, disturbi del sonno e della memoria, cefalea, colon irritabile e alterazioni del tono d'umore^{11,25}.

I criteri del 2016 hanno ripreso il concetto di dolore diffuso, riportando solo delle modificazioni numeriche piccole: le aree algogene devono includere almeno 4 di 5 aree topografiche definite dai criteri, inoltre la diagnosi di fibromialgia non è esclusa dalla presenza di altre patologie associate^{26,27}.

Nella pratica clinica, la fibromialgia dovrebbe essere sospettata in pazienti con dolore multifocale che non può essere spiegato dalla presenza di infiammazione, escludendo il contributo di altre patologie tramite diagnosi differenziale. A causa dell'amplificazione della sensazione dolorosa, il dolore può presentarsi dappertutto (con la presentazione di mal di testa cronici, mal di gola, dolore viscerale e iper-responsività sensitiva). Il dolore, costituendo il sintomo prevalente, va valutato nella sua totalità al fine di discriminare la fibromialgia da altri disturbi. È tipicamente diffuso, multifocale, profondo, bruciante, è spesso migrante e aumenta e diminuisce. L'esame fisico è di solito irrilevante in pazienti con fibromialgia, ma può essere comunque utile valutare la presenza e il numero di tender point^{1,28,29}.

La diagnosi di fibromialgia è piuttosto controversa: alcuni credono che etichettare i pazienti come fibromialgici possa recare loro danno, altri invece suggeriscono che, una volta ricevuta una diagnosi, potrebbe verificarsi una riduzione della richiesta di supporto medico e di esami da parte del paziente alla ricerca della causa del proprio dolore, con effetti positivi anche sulla spesa sanitaria generale^{29,30}.

Fattori cognitivi quali alti livelli di ansia, catastrofizzazione o paura che il movimento peggiori i sintomi sono fattori prognostici negativi e rendono più complesso l'iter terapeutico. La prognosi è migliore se il paziente è giovane³.

L'individuazione dei sintomi di maggior rilevanza è di vitale importanza nel trattamento della fibromialgia. L'approccio terapeutico della fibromialgia può essere sia farmacologico che non farmacologico³¹.

1.4 Opzioni di trattamento

Gli obiettivi del trattamento della fibromialgia sono la riduzione della sintomatologia dolorosa, il miglioramento dello stato fisico generale e della qualità del sonno.

Le opzioni di trattamento per la fibromialgia sono state valutate dalla EULAR che ha aggiornato nel 2016 le sue linee guida attraverso un'analisi degli studi disponibili in letteratura. Una volta diagnosticata la sindrome, bisogna fornire al paziente informazioni riguardanti la sua condizione e le proposte di trattamento. Nella gestione della problematica si dovrebbe preferire un approccio graduale, ai fini di migliorare la salute psichica e fisica del paziente e la sua qualità di vita. Questo aspetto deve tener conto di costi, sicurezza, accessibilità dell'intervento e preferenze del paziente³¹.

L'educazione del paziente assume un ruolo fondamentale nel trattamento della fibromialgia. Molti pazienti possono rispondere positivamente a semplici cambiamenti quali riduzione dello stress, una corretta igiene del sonno e l'incremento o l'inizio di attività fisica, strategie che possono essere proposte e gestite in autonomia dagli stessi. Le componenti psicologiche possono essere trattate attraverso la terapia cognitivo-comportamentale, soprattutto in pazienti con cambiamenti di umore e strategie di coping inadeguate^{32,33}.

I farmaci analgesici centrali possono essere somministrati in caso di dolore severo o disturbi del sonno: gli antidepressivi triciclici, gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina e altri farmaci ad azione miorelassante possono contribuire al miglioramento della sintomatologia. Questi farmaci sono principalmente indicati per il trattamento della depressione, per il paziente fibromialgico vengono prescritti a bassi dosaggi. La loro somministrazione dovrebbe comunque tenere conto di eventuali effetti avversi, limitandone il più possibile l'utilizzo³¹.

L'esercizio è fortemente raccomandato nel trattamento della fibromialgia, rappresentando una possibilità di intervento a basso costo, utile nella riduzione del dolore e delle disabilità. L'attività aerobica è la tipologia di esercizio più riportata in letteratura, ma anche l'esercizio di rinforzo sembra avere degli effetti positivi nella gestione della sintomatologia^{34,35}.

Terapie complementari e alternative quali iniezione su trigger point, tai chi, yoga, agopuntura, trattamento miofasciale, idroterapia, mindfulness potrebbero risultare utili, anche se al momento non vi sono molti RCT a supporto del loro utilizzo. Il trattamento chiropratico è al momento sconsigliato^{31,36}.

L'accesso, l'aderenza e la compliance al trattamento sono i limiti più importanti da considerare nel momento in cui si tenta di implementare queste strategie nella pratica clinica. Concordare con il paziente il programma terapeutico potrebbe migliorare l'effetto delle terapie proposte³⁶.

1.5 Obiettivi dello studio

Dato il crescente interesse per il ruolo che potrebbe svolgere l'esercizio di rinforzo in pazienti affetti da sindrome fibromialgica, questo studio si pone l'obiettivo di ricercare in letteratura le evidenze disponibili riguardo all'efficacia di questa modalità di esercizio, mettendolo a confronto con l'esercizio aerobico, già ampiamente consigliato nella gestione di questa condizione.

2. MATERIALI E METODI

2.1 Modalità di ricerca:

Per la stesura della presente revisione sistematica sono state utilizzate come riferimento le linee guida PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses)³⁷.

La stringa di ricerca è stata sviluppata seguendo lo schema EPICOT+ (i.e. paziente, intervento, controllo, outcome):

- **E (EVIDENCE):** evidenze riguardanti il trattamento della fibromialgia tramite l'esercizio aerobico e di rinforzo
- **P (PATIENT):** sono stati indagati soggetti di età maggiore di 18 anni con diagnosi di fibromialgia seguendo i criteri dell'American College of Rheumatology.
- **I (INTERVENTION):** è stato considerato l'esercizio di rinforzo come modalità di trattamento.
- **C (CONTROL):** è stato valutato come confronto l'esercizio aerobico.
- **O (OUTCOME):** sono stati considerati tutti i possibili effetti e i protocolli di intervento utilizzati negli studi in pazienti affetti da fibromialgia.
- **T (TIME STAMP):** Marzo 2020

2.2 Criteri di eleggibilità:

Criteri di **inclusione**:

- Studi che mettono a confronto l'esercizio aerobico con l'esercizio di rinforzo anche all'interno di trattamenti multidisciplinari;
- Studi con full text e in lingua inglese/italiana;
- Nessun limite temporale di pubblicazione;
- Studi riguardanti pazienti affetti da fibromialgia di età \geq di 18 anni;
- RCT.

Criteri di esclusione:

- Studi non in lingua inglese/italiana;
- Studi riguardanti altre popolazioni di pazienti;
- RCT che includono opzioni di trattamento farmacologico come intervento.
- Altri disegni di studio diversi da RCT.

2.3 Strategie di ricerca:

Ad ottobre 2019 è iniziata la costruzione delle stringhe di ricerca, mentre la ricerca dei registri e si è conclusa il 13 Marzo 2020. Sono state utilizzate le banche dati di MEDLINE (motore di ricerca Pubmed), Cochrane e PEDro.

Di seguito sono descritte le strategie di ricerca utilizzate nei database per la selezione degli studi rilevanti per la revisione.

Sono state utilizzate le seguenti parole chiave, combinandole tramite gli operatori Booleani "AND" e "OR": "fibromyalgia"; "myofascial pain syndrome"; "muscle strength"; "strength training"; "strength workout"; "exercise therapy"; "exercise movement techniques"; "resistance training"; "resistance exercise"; "weight lifting"; "strength"; "strength workout"; "high intensity interval training"; "aerobic exercise"; "endurance training"; "endurance exercise"; "aerobic training"; "aerobic workout"; "exercise".

Nel database Medline, tramite Pubmed si è arrivati alla seguente stringa di ricerca:

(Fibromyalgia [Mesh] OR Fibromyalgia [All Fields] OR Fibromyalgia [Title/Abstract] OR Myofascial pain syndrome* [Mesh] OR myofascial pain syndrome [All Fields]) AND (exercise therapy [Mesh] OR exercise movement techniques [Mesh] OR muscle strength [Mesh] OR muscle strength [All Fields] OR strength training [All Fields] OR strength training [Title/Abstract] OR resistance training [Mesh] OR resistance training [Title/Abstract] OR resistance training [All Fields] OR resistance exercise* [Title/Abstract] OR weight lifting [Title/Abstract] OR weightlifting [Title/Abstract] OR strength [Title/Abstract] OR strength workout [Title/Abstract]) AND (exercise therapy [Mesh] OR exercise movement techniques

[Mesh] OR aerobic exercise [Title/Abstract] OR endurance training [Mesh] OR endurance training [Title/Abstract] OR endurance exercise* [Title/Abstract] OR high intensity interval training [Mesh] OR high intensity interval training [Title/Abstract] OR aerobic training [Title/Abstract] OR aerobic exercise* [Title Abstract] OR aerobic workout [Title/Abstract])

Nella banca dati PEDro è stata utilizzata la stringa “Fibromyalgia AND exercise”, includendo solo gli studi randomizzati controllati.

In Cochrane library è stata condotta la seguente strategia di ricerca:

ID	Search Hits
#1	MeSH descriptor: [Fibromyalgia] explode all trees 1321
#2	("fibromyalgia"):ti,ab,kw 2822
#3	MeSH descriptor: [Resistance Training] explode all trees 3172
#4	(Resistance training):ti,ab,kw10874
#5	MeSH descriptor: [Exercise] explode all trees 23202
#6	(exercise):ti,ab,kw 88625
#7	#1 OR #2 2822
#8	#3 OR #4 10874
#9	#5 OR #6 91837
#10	#7 AND #8 AND #9 42

2.4 Selezione degli studi

Sono stati considerati gli studi che rispettassero i criteri di inclusione mentre sono stati scartati gli studi non inerenti all’obiettivo della ricerca attraverso una prima selezione, da titolo e/o abstract; successivamente sono stati letti i full text degli articoli di rilievo, per arrivare all’inclusione o esclusione definitiva.

2.5 Estrazione e gestione dei dati

Per l'analisi e la discussione dei risultati, sono stati estratti i dati seguenti: numerosità e caratteristiche del campione, intervento, controllo, outcome, durata studio e follow-up, risultati.

2.6 Valutazione della qualità metodologica degli studi e risk of Bias

Questa revisione sistematica ha valutato la qualità degli studi inclusi e il risk of bias utilizzando la Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (ROB 2.0), che include i criteri per identificare gli errori che negli studi possono interferire con l'interpretazione e le conclusioni (lo strumento per la valutazione degli studi clinici controllati e randomizzati è consultabile [assieme alle istruzioni al sito:](https://sites.google.com/site/riskofbiastool/welcome/rob-2-0-tool/current-version-of-rob-2)

<https://sites.google.com/site/riskofbiastool/welcome/rob-2-0-tool/current-version-of-rob-2>)³⁸.

3. RISULTATI

3.1 Flow diagram e modalità di inclusione degli studi

La ricerca degli studi da inserire nella presente revisione è iniziata ad Ottobre 2019, nel diagramma di flusso basato sulle linee guida PRISMA statement³⁷ è stato riportato l'esito del processo di scrematura, avvenuto da Febbraio a Marzo 2020.

Dalla ricerca bibliografica sulle banche di ricerca sopra descritte sono stati identificati 869 articoli dei quali ne sono stati selezionati 792 attraverso un processo di rimozione dei duplicati (77).

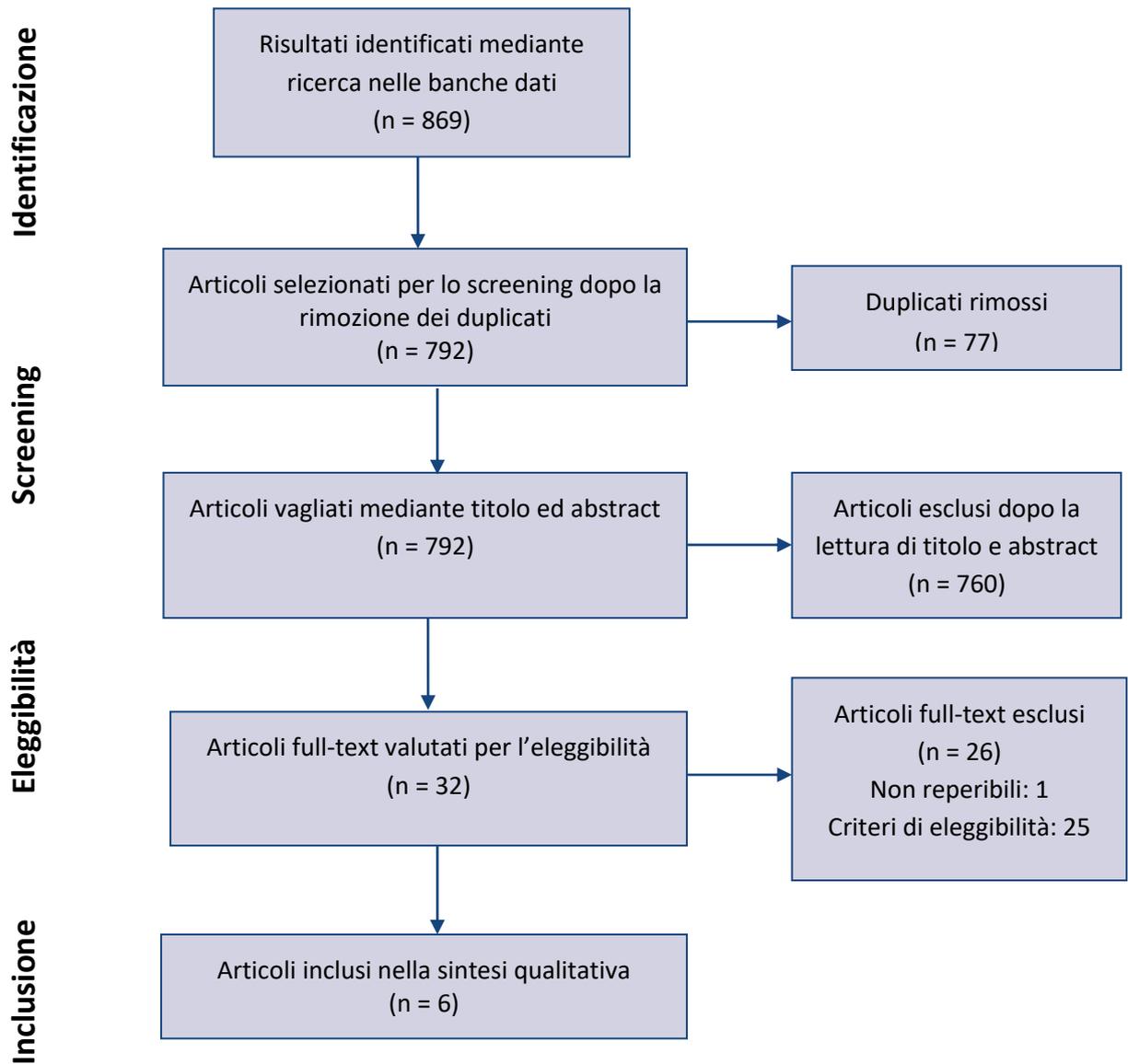
Si è proseguito quindi con la lettura di titolo e abstract; mediante questo processo sono stati selezionati 31 articoli, di cui è stato letto il full-text per un'ulteriore scrematura. Un articolo è stato escluso dalla selezione poiché impossibile reperire il full text.

Tenendo conto dei criteri di inclusione ed esclusione, sono stati ulteriormente esclusi 25 articoli con le seguenti motivazioni principali: una stessa tipologia di intervento proposta a pazienti affetti da fibromialgia e a persone sane, intervento e/o confronto non corrispondenti con quelli scelti sulla base del quesito della revisione sistematica.

Al termine del processo di selezione i 6 articoli rimasti sono stati inclusi nella revisione e sono stati analizzati qualitativamente: Rooks et al. 2007³⁹, Bircan et al. 2008⁴⁰, Sañudo et al. 2010⁴¹, Kayo et al. 2011⁴², Hooten et al. 2012⁴³, de Araújo Farias et al. 2013⁴⁴.

Il processo di scrematura e selezione è stato sintetizzato nella flow chart riportata in seguito (Flow diagram-PRISMA 2009).

PRISMA Statement 2009. Diagramma di flusso della selezione degli studi



3.2 Risk of Bias degli studi selezionati (ROB 2.0)

I 6 studi inclusi nella revisione sono stati valutati attraverso il ROB 2.0, Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials³⁸ e nelle **Tabella 1-2** sono stati riportati i risultati della valutazione qualitativa⁴⁵.

Tabella 1 - Valutazione complessiva ROB 2.0

Study	Risk of bias domains					Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	
Rooks et al. 2007						
Bircan et al. 2008						
Sañudo et al. 2010						
Kayo et al. 2011						
Hooten et al. 2012						
de Araújo Farias et al. 2013						

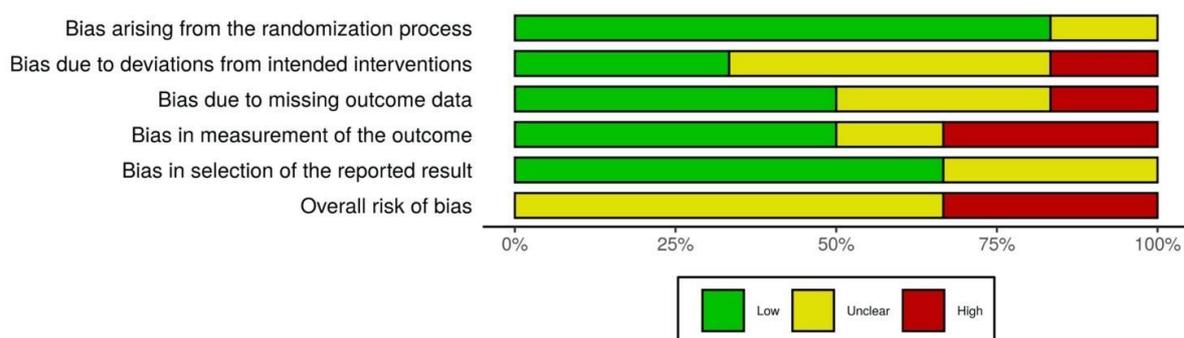
Domains:

- D1: Bias arising from the randomization process
- D2: Bias due to deviations from intended intervention.
- D3: Bias due to missing outcome data.
- D4: Bias in measurement of the outcome.
- D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement

- High
- Some concerns
- Low

Tabella 2 - Weighted summary plot



Come si può osservare dai punteggi totali, 4 studi sono risultati a medio rischio di bias^{39,41-43} mentre 2 studi^{40,44} ad alto rischio.

Dall'analisi del risk of bias emerge che in 5 studi³⁹⁻⁴³ è stata svolta una corretta randomizzazione, mentre in uno studio⁴⁴ non viene riportato se i pazienti sono stati randomizzati nei due gruppi né la modalità con cui questo è stato fatto.

Per quanto riguarda il "bias due to deviations from intended interventions", due studi sono stati valutati con basso rischio di bias^{40,43}. Sono stati valutati con some concerns 3 studi^{39,41,42}: nello studio di Rooks et al.³⁹ il 14% dei partecipanti randomizzati in un gruppo hanno abbandonato lo studio dopo la prima visita perché non soddisfatti dell'intervento a cui erano stati assegnati, invece nello studio di Kayo et al.⁴² e Sañudo et al.⁴¹ è stato aggiunto ad uno solo degli interventi di esercizio lo stretching, senza che fosse bilanciato tra i due gruppi. Lo studio di de Araújo Farias et al.⁴⁴ è stato valutato ad alto rischio di bias.

Nel terzo dominio tutti gli studi hanno riferito una certa percentuale di abbandono dello studio; tuttavia in 3 paper⁴⁰⁻⁴² i dati mancanti non suggeriscono che ci siano stati errori legati alla progettazione dello studio. In 2 studi^{39,43} permangono dubbi sul rischio di bias di tale dominio: nello studio di Rooks et al.³⁹ la percentuale di abbandono è stata del 31% in ogni gruppo di esercizio e del 46% nel quarto gruppo e nello studio di Hooten et al.⁴³ la percentuale di abbandono nei due gruppi non è alta tuttavia vi sono differenze percentuali tra i due gruppi (5,5%, 11,1%). Nello studio di de Araújo Farias et al.⁴⁴ invece non viene riportato il motivo per cui dei 18 partecipanti iniziali, solo 6 hanno completato lo studio.

Per quanto concerne il "bias in measurement of the outcome", nello studio di Rooks et al.³⁹ la cecità dei valutatori non è stata correttamente garantita. Nello studio di Bircan et al.⁴⁰ le

valutazioni sono state fatte dallo stesso fisioterapista che ha seguito l'intervento mentre nello studio di de Araújo Farias et al.⁴⁴ non vengono fornite informazioni, rendendo questi due studi facilmente esposti alla presenza di bias di questo dominio. Gli studi di Kayo et al.⁴² e Hooten et al.⁴³ invece sono stati valutati a basso rischio di bias.

Quattro articoli^{39-41,43} sono stati valutati a basso rischio di bias nella selezione dei risultati riportati, mentre nei restanti 2 studi^{42,44} il risk of bias in selection of the reported result è stato valutato con some concerns.

3.3 Caratteristiche generali degli studi

Gli studi inclusi nella revisione sono stati pubblicati dal 2007 al 2013; da alcuni anni si è iniziato a studiare l'approccio riabilitativo basato sull'esercizio nei pazienti fibromialgici e ancora più recentemente l'implementazione dell'esercizio di rinforzo per il trattamento della sintomatologia e la gestione delle disabilità correlate.

I pazienti inclusi nei 6 studi sono prevalentemente donne di età maggiore di 18 anni con diagnosi di fibromialgia basata sui criteri dell'American Criteria for Rheumatology del 1990¹⁰. In uno studio i criteri diagnostici non vengono specificati⁴⁴ e in un altro⁴³ sono stati inclusi nel campione anche gli uomini sebbene in proporzione decisamente inferiore rispetto alle donne.

In 2 studi sono stati inclusi solo pazienti che non avessero abitudine a svolgere attività fisica^{40,41} e nella maggior parte dei casi vengono indicati tra i criteri di esclusione condizioni mediche che non permettono lo svolgimento di esercizio fisico, come ad esempio disturbi psichiatrici gravi, patologie infiammatorie, cardiovascolari, respiratorie³⁹⁻⁴³.

I paper risultano eterogenei rispetto a durata e follow-up: i protocolli infatti sono stati svolti nella maggior parte dei casi sul breve-medio periodo (dalle 3 alle 24 settimane), in uno studio con follow-up a 28 settimane⁴² e in un altro caso a 6 mesi³⁹.

Riguardo alla tipologia di esercizio proposto, uno dei criteri di inclusione scelti è il confronto tra esercizio aerobico e di rinforzo. Sono stati inoltre inclusi studi in cui oltre a questi due interventi gli autori hanno inserito altre tipologie di intervento nel gruppo controllo o all'interno di protocolli di esercizio aerobico e di rinforzo. Lo stretching è stato inserito nella

maggior parte degli studi, in alcuni casi proposto in egual misura nei gruppi di intervento^{39,40}, in altri presente solo in uno dei due protocolli^{41,42}. Nello studio di Bircan et al.⁴⁰ sono stati inseriti cinque minuti di stretching leggero sia nel gruppo di intervento che controllo. In Rooks et al.³⁹ i pazienti sono stati randomizzati in quattro gruppi: esercizio aerobico associato a stretching, esercizio di rinforzo associato ad esercizio aerobico e di stretching, un corso di informazione sulla fibromialgia e su tecniche di gestione autonoma della problematica e come ultimo un'associazione tra il secondo e il terzo intervento. Nello studio di Sañudo et al.⁴¹ è stato proposto l'esercizio aerobico a confronto con l'esercizio combinato, ovvero esercizio aerobico e rinforzo con stretching a fine di ogni seduta. In Kayo et al.⁴² nel gruppo di esercizio aerobico è stato inserito un lavoro di 5-10 minuti di stretching.

Gli outcome oggetto degli studi sono stati valutati tramite specifiche scale di valutazione e/o questionari, indagando parametri quali dolore, fatica, funzione, attività e partecipazione. Sono stati utilizzati FIQ (Fibromyalgia Impact Questionnaire) (**Appendice: Allegato 1**)^{46,47}, SF-36 (short form 36), VAS, Multidimensional Pain Inventory, BDI (Beck Depression Inventory) (**Appendice: Allegato 2**), HAD per depressione e ansia, 6 minute walking test – 6MWT, algometro per il numero di tender point), dinamometro, goniometro, cicloergometro, CES-D per depressione, Pain Anxiety Symptom Scale o PASS-20, Pain Catastrophizing Scale, Treadmill Test.

Nessuno studio ha riportato che gli interventi proposti abbiano avuto degli effetti collaterali sui pazienti. In 2 studi^{40,43} è stato concesso l'utilizzo di farmaci ai pazienti che già li assumevano: nel paper di Bircan et al.⁴⁰ la tipologia di farmaco e il dosaggio doveva rimanere invariato entro un mese dall'inizio dello studio, in Hooten et al.⁴³ è stata convertita la dose di oppiacei giornaliera nella dose equivalente di morfina. Nello studio di Kayo et al.⁴² è stata interrotta l'assunzione di antidepressivi triciclici un mese prima dell'inizio dell'intervento, consentendo ai pazienti di assumere acetaminophen 750mg in caso di necessità.

3.4 Estrazione dei dati

Per poter raggruppare le informazioni per ciascun articolo e facilitare l'analisi dei risultati, sono stati estrapolati e sintetizzati i dati salienti (**Tabella 3**).

Tabella 3 - Presentazione degli studi		Intervento/confronto			Outcome considerati	Valutazioni e Follow up	Risultati per l'outcome di interesse	
Autore, anno di pubblicazione	Rooks et al. 2007	durata studio, n° sedute/s settimana	n° partecipanti, caratteristiche demografiche	Intervento/confronto	Outcome considerati	Valutazioni e Follow up	Risultati per l'outcome di interesse	
		EA: Esercizio Aerobico e stretching (60min). Warm up su treadmill per poi proseguire ad una velocità più sostenuta. 45 min totali. La parte finale di ogni sessione includeva esercizi di flessibilità	207 donne (18-75 anni), con diagnosi di fibromialgia secondo i criteri ACR 1990, sovrappeso, sposate e con una buona scolarizzazione, con 2-3 comorbidità e diagnosi di fibromialgia da almeno 6 anni. Dropout: EA n=16, ER n=16, FSHC n=23, ER-FSHC n=17	ER: Esercizio di rinforzo, aerobico e stretching (60min). Warm up fino a 20 minuti camminata su treadmill, 25 minuti di esercizi di rinforzo, utilizzando macchine (chest press, seated row, leg press), pesi (biceps curls, triceps kickback), e callistenici (modified abdominal crunches). All'inizio: 1 serie da 6 ripetizioni ad un livello base sostenibile. gli esercizi di rinforzo sono stati aumentati a 2 serie di 10-12 ripetizioni in base alla tolleranza del paziente. La parte finale di ogni sessione includeva esercizi di flessibilità.	ER+FSHC	<ul style="list-style-type: none"> • FIQ • SF-36 • 6MWT (funzionalità fisica) • VAS in FIQ • Beck Depression Inventory (BDI) • Arthritis Self efficacy scale 	<ul style="list-style-type: none"> • 1 sett • 6 mesi (follow-up) 	<p>Nei 3 gruppi degli esercizi c'è stato un miglioramento nella funzionalità rispetto al gruppo FSHC, il gruppo ER-FSHC ha ottenuto maggiori risultati.</p> <p>Nello score totale della FIQ sono risultati cambiamenti significativi nel gruppo ER-FSHC (25%) rispetto al FSHC (0%), nel gruppo EA e ER ci sono stati miglioramenti tra le due valutazioni.</p> <p>Nella SF-36 ci sono stati miglioramenti simili nei gruppi ER-FSHC e EA nella funzionalità fisica rispetto al gruppo FSHC. Il 6MWT ha mostrato miglioramenti significativi nei 3 gruppi di esercizio rispetto al FSHC.</p> <p>Al follow-up a 6 mesi sono stati mantenuti i miglioramenti nella FIQ, SF-36 e 6MWT.</p> <p>I 3 gruppi di esercizio hanno mostrato un miglioramento nella bodily pain subscale, la fatica al mattino, nella Beck Depression Inventory, nel controllo percepito sul dolore, controllo sui sintomi della fibromialgia rispetto al gruppo FSHC. Nei domini del SF-36 il gruppo ER-FSHC ha avuto maggiori miglioramenti nei punteggi della social function rispetto al gruppo FSHC, mentre il gruppo ER ha mostrato un miglioramento rispetto alla baseline. Sono stati osservati inoltre miglioramenti nella salute mentale nel gruppo ER-FSHC e RE. I gruppi ER-FSHC hanno riportato miglioramenti nel dolore nella FIQ, tutti e tre i gruppi di esercizio sono migliorati nella sottoscala bodily pain. la fatica mattutina è rimasta invariata nel gruppo FSHC.</p>

Legenda:	SF-36	Short Form-36
ACR	6MWT	6 Minute Walking Test
EA	BDI	Beck Depression Inventory
ER	VAS	Visual Analogue Scale
CG	HAD	Hospital Anxiety and Depression
EC	ROM	Range Of Motion
FSHC	CES-D	Center for Epidemiologic Studies—Depression
FIQ	PASS-20	Pain Anxiety Symptom Scale-20

Tabella 3 - Presentazione degli studi		Intervento/confronto		Outcome considerati	Valutazioni e Follow up	Risultati per l'outcome di interesse	
Autore, anno di pubblicazione	n° partecipanti, caratteristiche demografiche	durata studio, n° sedute/s settimana	Intervento/confronto	Outcome considerati	Valutazioni e Follow up	Risultati per l'outcome di interesse	
Bircan et al. 2007	30 donne, con diagnosi di fibromialgia secondo i criteri ACR 1990, nessuna paziente aveva l'abitudine di svolgere attività fisica prima di partecipare allo studio.	8 sett, 3 vv/sett	EA: Esercizio Aerobico. Cammino su treadmill (5 min di stretching leggero; Cammino su treadmill per 20min, se tollerato fino a 30min; 5 minuti stretching leggero). L'intensità è stata tarata su valori del 60-70% di frequenza massima del battito cardiaco in base all'età del soggetto. I battiti sono stati monitorati attraverso un saturimetro.	ER: Esercizio di Rinforzo, programma di esercizio supervisionato, in gruppo. Warm-up a bassa intensità con marcia sul posto e stretching leggero per 5 min; esercizi di rinforzo della muscolatura di quadrante superiore e inferiore (non specificati) in posizione supina, seduta e in stazione eretta (4-5 ripetizioni fino a 12 ripetizioni, pesi liberi). I pazienti hanno iniziato con livelli di resistenza bassi, aumentando il carico a tolleranza del paziente; 5min di defaticamento e stretching.	<ul style="list-style-type: none"> • VAS (0-100) • Disturbi del sonno • Fatica • n° di tender point • 6MWT (fitness cardiovascolare) • HAD (ansia e depressione) • SF-36 (qualità di vita) 	<ul style="list-style-type: none"> • 1 sett • 8 sett 	In entrambi i gruppi c'è stato un miglioramento significativo ($p < 0,05$) riguardo a dolore, sonno, fatica, n° di tender point, 6MWT e nella sottoscala HAD per la depressione. Non ci sono stati cambiamenti significativi nella sottoscala HAD per l'ansia ($p > 0,05$) nei due gruppi. Nella componente fisica del dolore della sottoscala SF-36 è stato rilevato un cambiamento significativo nel dominio social functioning nel gruppo EA. 7 sottoscale della SF-36 (funzionalità fisica, fisicità, dolore corporeo, vitalità emotiva, social functioning e salute generale), sommario della componente fisica e della componente psichica sono migliorati significativamente nel gruppo ER ($p < 0,05$). Quando i due gruppi sono stati paragonati a fine trattamento, non sono state rilevate differenze significative in: dolore, sonno, fatica, n° tender point, 6-min walking distance, punteggi HAD per ansia e depressione e punteggi SF-36.
Sañudo et al. 2010	64 donne, con diagnosi di fibromialgia secondo i criteri ACR 1990. EA (n=22), EC (n=21), CG (n=21) Dropout: 4 nel EA, 4 nel EC, 1 nel CG Completano lo studio: EA (n=18), EC (n=17), CG (n=20)	24 sett, 2 vv/sett	EA: Esercizio Aerobico (45-60min) 10min warm-up, 15-20min di cammino con le braccia e jogging a 60-65% della FCmax, 15min di interval training al 75-80% della FCmax (danza aerobica e jogging), 5-10min cool-down. EC: Esercizio Combinato (EA+ER) 10min warm-up, 10-15min EA al 56-70% FCmax, 15-20min di esercizi di rinforzo (1 serie da 8-10 ripetizioni per 8 differenti gruppi muscolari, con pesi da 1-3kg), 10 min esercizi di stretching (1 serie da 3 ripetizioni per 8-9 esercizi diversi, mantenendo la posizione di allungamento per 30sec), esercizi di rinforzo e stretching dei gruppi muscolari maggiormente dolenti nei pazienti con FMS.	<ul style="list-style-type: none"> • FIQ • SF-36 • Beck Depression Inventory • 6MWT • Dinamometro a mano • Goniometro (ROM) 	<ul style="list-style-type: none"> • 1 sett • 24 sett 	Buona compliance nei gruppi EA e EC, in entrambi i gruppi c'è stato un miglioramento nella FIQ, nei punteggi di depressione e qualità di vita relativa alla salute, BDI, SF-36. I miglioramenti riportati nella FIQ, BDI e SF-36 sono simili rispetto al gruppo di controllo, invece cambiamenti nella forza e nel ROM sono maggiori nel gruppo EC rispetto al gruppo di controllo, non sono state riscontrate differenze tra EA e CG. In generale, un maggiore effect-size è stato osservato per il gruppo EC, miglioramenti simili sono stati rilevati nel 6-min walking time nei gruppi EA e EC.	

Tabella 3 - Presentazione degli studi				
Autore, anno di pubblicazione	n° partecipanti, caratteristiche demografiche	durata studio, n° sedute/s settimanale	Intervento/confronto	Outcome considerati
Kayo et al. 2011	90 donne, (30-55 anni), con diagnosi di fibromialgia secondo i criteri ACR 1990, almeno 4 anni di istruzione scolastica.	16 sett, 3 vv/sett, 60 min	EA: Esercizio Aerobico, walking program supervisionato da un fisioterapista, da un fisioterapista, indoor o outdoor. <ul style="list-style-type: none"> • warm-up • stretching 5-10min • conditioning stimulus • cool down 5min Monitoraggio del battito cardiaco durante ogni sessione ogni 4 settimane è stata aumentata la durata del cammino (25-30min fino 50min), come l'intensità del condizionamento, (da 40-50% a 60-70% della frequenza di riserva cardiaca, FRC) in caso di dolore ai pazienti veniva consigliato di rallentare per un momento per dare sollievo per poi provare a tornare al livello di prima.	<ul style="list-style-type: none"> • VAS • FIQ (funzione fisica) • SF-36 (qualità di vita relativa alla salute)
			ER: Esercizio di rinforzo, supervisionato da un fisioterapista. 11 esercizi di rinforzo di quadrante superiore e inferiore con l'utilizzo di pesi e del peso del corpo in posizione seduta, sdraiata e in piedi (non specificati). Incremento di carico e intensità ogni 2 settimane, tenendo conto della tolleranza del paziente (scala Borg). Nelle prime 2 settimane gli esercizi sono stati eseguiti senza pesi. Sono stati svolti per ogni esercizio 3 serie x 10 ripetizioni, con pausa di 1min tra ogni serie. Tra la 3° e la 16° settimana il n° di ripetizioni è salito a 15 e dopo la 5° settimana il carico è stato incluso negli esercizi.	<p>Valutazioni e Follow up</p> <p>EA e ER: <ul style="list-style-type: none"> • T0 • T8 • T16 • T28 (follow-up) CG: <ul style="list-style-type: none"> • T0 • T4 • T8 • T12 • T16 • T28 (follow-up) </p>
			CG (gruppo di controllo): nessun intervento.	<p>Risultati per l'outcome di interesse</p> <p>Nella VAS si osservano valori significativamente più alti nel gruppo controllo rispetto a EA e ER. C'è stata una riduzione di dolore significativa nelle prime 8 settimane nei 3 gruppi, con una riduzione non statisticamente significativa nel gruppo ER durante il resto del trattamento. Tutti e tre i gruppi hanno mostrato un miglioramento dopo 16 settimane di trattamento rispetto alla baseline. Al follow up, la riduzione di dolore era simile nel gruppo EA e ER, ma diversa dal controllo. Alla fine del trattamento, l'80% dei soggetti del CG hanno preso farmaci, mentre nel EA il 46,7% e il 41,4% nel ER. I punteggi della FIQ erano inferiori nei gruppi EA e ER rispetto a CG. Nella FIQ si riscontra una diminuzione nel punteggio per i gruppi EA e ER rispetto al gruppo CG, anche se non statisticamente significativi. Nella SF-36 i gruppi EA e ER sono migliorati significativamente nei punteggi per il dolore corporeo, vitalità, salute generale, socialità e salute mentale. Per la funzione fisica sono stati ottenuti miglioramenti solo nel gruppo EA.</p>

Tabella 3 - Presentazione degli studi						
Autore, anno di pubblicazione	n° partecipanti, caratteristiche demografiche	durata studio, n° sedute/s settimana	Intervento/confronto	Outcome considerati	Valutazioni e Follow up	Risultati per l'outcome di interesse
Hooten et al. 2012	72 adulti con diagnosi di fibromialgia secondo i criteri ACR 1990. EA (n=36), ER (n=36) Dropout: EA (n=6), ER (n=3) Completano lo studio: EA (n=30), ER (n=33)	3 sett, ogni giorno	Esercizio di Rinforzo (ER): supervisionato da un fisioterapista. 25-30 min compresi warm-up e cool-down leg curls, knee extension, arm curls. I pazienti sono stati istruiti a lavorare al massimo della loro tolleranza allo sforzo. 1 serie da 10 ripetizioni con peso scelto individualmente, incoraggiando ad aumentare peso di 1kg ogni settimana per le 3 settimane. Esercizio Aerobico (EA): supervisionato da un fisioterapista. utilizzo di una cyclette, warm-up e cool-down. I pazienti sono stati incoraggiati a lavorare l'intensità e la durata dell'esercizio aerobico fino a raggiungere il 70-75% della frequenza cardiaca massima. sett. 1: fino a 10min giornalieri sett. 2: fino a 15min giornalieri sett. 3: fino a 20-30min giornalieri.	<ul style="list-style-type: none"> • Multidimensionale al Pain Inventory (dolore) • Dinamometro (Forza) • Cicloergometro (capacità aerobica) • Algotmetro elettrico (n° di tender point nei 18 siti specificati) • CES-D dai criteri ACR) • PASS-20 • Pain Catastrophizing Scale 	<ul style="list-style-type: none"> • T0 e 3sett: • MPI • Forza aerobica • n° TrPs T0: • CES-D • PASS- • Pain Catastro phizing Scale 	<p>Nell'analisi intention-to-treat e per-protocol ci sono stati miglioramenti significativi in entrambi i gruppi nell'intensità di dolore, forza e numero di tender point dall'inizio alla terza settimana. I pazienti nel EA hanno ottenuto miglioramenti più consistenti nel picco di VO2 rispetto al ER.</p>
de Araújo Farias et al. 2013	18 donne (40-70 anni), con diagnosi di fibromialgia. Completano lo studio: EA (n=3), ER (n=3)	12 sett, 3 vv/sett	EA: 25min di cammino guidato, controllo del battito cardiaco con 60% della FCC. ER: circuit training, 25min, 3 serie, 6 esercizi, 15 ripetizioni con 2 minuti di riposo alla fine di 1° e 2° serie. Il carico settato per ogni stazione era di 60% di 1RM	<ul style="list-style-type: none"> • VAS • FIQ (funzione fisica) • Treadmill test (gas analyzer) • Forza massima per 15RM con leg press 45°, seated row, abdominal exercise bench con 5 min di riposo tra i tentativi. 	<ul style="list-style-type: none"> • 1 sett • 12 sett 	<p>In entrambi i gruppi è stata osservata una riduzione della FIQ, VAS e n° di Tender Point rispetto alla baseline. Il gruppo AE ha ottenuto un miglioramento maggiore nel livello di VO2max rispetto al RE. Nella capacità aerobica il gruppo RE ha mostrato gli stessi risultati del AE. Nella leg press a 45° entrambi i gruppi hanno mostrato miglioramenti.</p>

3.5 Analisi dei singoli studi

Dopo aver sintetizzato le caratteristiche generali degli studi, si è deciso di descrivere in questa sezione i singoli paper inclusi nella revisione, per ottenere un ampio quadro generale prima di passare alla fase di discussione e alle conclusioni.

Basandosi sull'analisi qualitativa, gli studi sono stati descritti in ordine a partire dai paper di miglior qualità per poi passare a quelli di qualità più bassa.

*Hooten et al. 2012*⁴³

Nello studio sono stati inclusi 72 soggetti con diagnosi di fibromialgia e sono stati randomizzati in due gruppi: gruppo di esercizio aerobico (EA) e di rinforzo (ER). Lo studio ha avuto una durata di 3 settimane con sessioni svolte quotidianamente, i protocolli di esercizio sono stati associati a terapia cognitivo-comportamentale e 15 minuti di stretching. Entrambi gli interventi hanno previsto una fase di warm-up e cool-down a inizio e fine di ogni trattamento e sono stati svolti sotto supervisione di un fisioterapista. Alla baseline il 22% dei pazienti nel gruppo ER e il 33% nel gruppo di rinforzo assumevano oppiacei e hanno continuato ad assumerli ma nella dose equivalente di morfina. Le valutazioni sono state effettuate all'inizio e alla terza settimana e sono stati valutati miglioramenti nei seguenti parametri: dolore (Multidimensional Pain Inventory), la forza (dinamometro), la capacità aerobica con cicloergometro, il numero di tender point tramite l'algometro elettrico, CES-D, PASS-20, Pain Catastrophising Scale.

Gli esercizi di rinforzo sono stati svolti per una durata di 25-30 minuti, con indicazione di svolgerli al massimo grado possibile di tolleranza allo sforzo. Gli esercizi svolti erano leg curls, knee extension, arm curls partendo da 1 serie da 10 ripetizioni con peso scelto per ogni paziente, che veniva incoraggiato ad aumentare il carico di 1kg ogni settimana per le 3 settimane dello studio.

Il gruppo di esercizio aerobico è stato svolto con una cyclette, è stato chiesto ai pazienti di lavorare ad un'intensità che permettesse di raggiungere il 70-75% della frequenza cardiaca massima, partendo dalla prima settimana da una durata di 10 minuti per poi salire a 15 minuti massimo la seconda settimana e 20-30 minuti la terza settimana.

Sia dall'analisi intent-to-treat che per-protocol alla terza settimana non è stata rilevata una differenza significativa tra i due interventi riguardo alla severità del dolore, osservando simili miglioramenti nei due gruppi (-3,2, IC 95% -8,7 a 2,3; -2,2, IC 95% -8,1 a 3,7).

Per quanto riguarda gli endpoint secondari, sono stati riportati miglioramenti nella severità del dolore, picco di assorbimento V_{O_2} , estensione e flessione a 60°, estensione isometrica e pressure pain threshold in entrambe le analisi. I pazienti nel gruppo di esercizio aerobico hanno riportato miglioramenti più consistenti nella capacità aerobica rispetto all'esercizio di rinforzo, mentre non sono state osservate differenze significative in forza e pressure pain threshold ($p>0.1$).

*Sañudo et al. 2010*⁴¹

Lo studio ha incluso 64 donne con fibromialgia e le ha suddivise in tre gruppi; ai primi 2 gruppi è stato proposto un programma di esercizio, aerobico nel primo caso (EA) e combinato nel secondo (EC); il gruppo di controllo ha ricevuto i farmaci per la fibromialgia e continuato le normali attività quotidiane che non prevedevano attività fisica strutturata. I programmi di esercizio sono stati svolti per 24 settimane, 2 volte alla settimana. Le valutazioni sono state fatte a inizio e fine dello studio e hanno incluso le scale FIQ, SF-36, Beck Depression Inventory, il 6-minute walking test, un dinamometro a mano e un goniometro.

Nel gruppo di esercizio aerobico ogni sessione è stata organizzata partendo da 10 minuti di warm-up per poi passare a 15-20 minuti di cammino con l'ausilio delle braccia, jogging al 60-65% della frequenza cardiaca massima, 15 minuti di interval training al 75-80% della frequenza cardiaca massima e 5-10 minuti di cool-down a fine seduta.

Il gruppo che ha svolto il protocollo di esercizio combinato è stato sottoposto ad un allenamento che prevedeva sia esercizi aerobici che di rinforzo: un riscaldamento iniziale di 10 minuti, 15-20 minuti di esercizi di rinforzo svolto con 1 serie da 8-10 ripetizioni per 8 differenti gruppi muscolari con pesi di 1-3kg, e 10 minuti di stretching finali. Gli esercizi di rinforzo e di stretching si sono concentrati sui gruppi muscolari maggiormente dolenti.

Lo studio ha riportato un'ottima compliance nei 2 gruppi che hanno svolto il protocollo di esercizi (del 89% nell'aerobico e del 86% nel gruppo di rinforzo).

Sono stati ottenuti miglioramenti di quasi 9 punti (14%-15%) in entrambi gli interventi nella FIQ a 24 settimane (EA, 8,8±14; EC, 8,8±12; $P \leq 0,020$), nei punteggi di depressione e qualità di vita relativa alla salute rispetto alla baseline. I punteggi della BDI sono diminuiti di 8,5±8 ($P < 0,001$) e 6,4±4 punti ($P < 0,001$) rispettivamente nel gruppo EA e EC. Miglioramenti nei punteggi totali della SF-36 sono stati osservati nei gruppi di esercizio (EA, 8,9±10; EC, 8,4±11; $P < 0,01$). Nel gruppo EA ci sono stati miglioramenti significativi per la funzionalità fisica, mentre nel gruppo EC sono stati osservati miglioramenti significativi per funzionalità fisica ($p = 0,027$), dolore corporeo ($p = 0,041$), vitalità ($p = 0,009$) e salute mentale ($p = 0,035$). Non sono stati osservati differenze dalla baseline nel controllo in FIQ, BDI e punteggio totale della SF-36.

I miglioramenti nella FIQ, depressione e SF-36 osservati nei gruppi di esercizio erano simili al controllo. Sono stati riscontrati miglioramenti più pronunciati rispetto al gruppo controllo nella mobilità articolare e forza nel gruppo di esercizio combinato a 24 settimane, mentre nel gruppo aerobico non sono state osservate differenze nella forza e minime differenze riguardo alla mobilità rispetto al gruppo di controllo. A 24 settimane il gruppo EC ha mostrato maggior forza rispetto al controllo ($p \leq 0,012$), mentre non ci sono state differenze tra EA e controllo. Differenze nella dimensione dell'effetto sono state osservate per queste variabili e per i domini della SF-36 tra gruppi di intervento e controllo. In generale sono state osservate differenze maggiori nella dimensione dell'effetto per il gruppo di esercizio combinato. Sebbene non significativi rispetto ai valori iniziali, sono stati osservati nei due gruppi di intervento simili miglioramenti nel 6 minute walking test (dal 4% al 5%).

Bircan et al. 2008⁴⁰

Lo studio di Bircan 2008 ha confrontato gli effetti dell'esercizio di rinforzo ($n = 13$) con l'esercizio aerobico ($n = 13$) su un campione di donne con diagnosi di fibromialgia, entrambi svolti 3 volte a settimana per 8 settimane. Ai pazienti è stato concesso di continuare ad assumere i propri medicinali a patto che rimanessero invariati entro un mese dall'inizio dello studio. Sono stati valutati a inizio studio e a 8 settimane VAS, disturbi del sonno, fatica, numero di tender point, 6 minute walking test, depressione e ansia tramite la scala HAD e la qualità di vita con la SF-36.

Le pazienti nell'esercizio aerobico hanno svolto 5 minuti di stretching leggero a inizio e fine di ogni sessione e cammino su tapis roulant dai 20 ai 30 minuti al 60-70% della frequenza cardiaca massima, monitorata tramite l'utilizzo di un saturimetro.

Il gruppo di esercizi di rinforzo ha svolto le proprie sedute sotto supervisione di un fisioterapista, partendo da warm-up a bassa intensità con marcia sul posto e stretching leggero per 5 minuti, per poi passare a esercizi di rinforzo a corpo libero e con pesi per quadrante superiore e inferiore con una progressione da 4-5 a 12 ripetizioni. Ogni sessione si è conclusa con 5 minuti di defaticamento e stretching.

In entrambi i gruppi è stato osservato un miglioramento significativo riguardo a dolore, qualità del sonno, affaticamento, numero di tender point, 6MWT e sottoscala HAD per la depressione ($p < 0,05$). Non ci sono stati miglioramenti significativi nei due gruppi per quanti riguarda la sottoscala HAD per l'ansia ($p < 0,05$).

I valori dei domini della SF-36 dolore corporeo e componente fisica generale sono migliorati significativamente ($p < 0,05$) e c'è stato un miglioramento non significativo nel dominio social functioning ($p = 0,06$) nel gruppo di esercizio aerobico. Sette sottoscale della SF-36 (physical functioning, role physical, bodily pain, vitality, role emotional, social functioning, and general health), componente fisica generale e mentale generale sono migliorati significativamente nel gruppo di esercizio di rinforzo ($p < 0,05$).

Quando i gruppi sono stati confrontati a fine trattamento non sono state rilevate differenze significative in dolore, sonno, fatica, numero di tender point, 6-min walk distance, HAD-anxiety and depression scores e SF-36 ($p > 0,05$).

*Kayo et al. 2011*⁴²

Nello studio di Kayo et al. (5) sono stati messi a confronto esercizio aerobico ($n=30$) e di rinforzo ($n=30$). 90 donne fibromialgiche, di età compresa tra 30 e 55 anni sono state incluse nello studio e suddivise tra 2 gruppi di intervento e un gruppo controllo ($n=30$) che non ha svolto nessun tipo di intervento. È stato imposto di interrompere l'assunzione dei farmaci per la cura della fibromialgia a 4 settimane dall'inizio dello studio, consentendo alle pazienti di assumere acetaminophen 750mg in caso di necessità. Entrambi i protocolli di esercizio

sono stati svolti sotto supervisione di un fisioterapista non coinvolto nel processo di valutazione.

Sono stati valutati dolore (VAS), funzionalità fisica (FIQ) e qualità di vita relativa alla salute (SF-36) alla baseline a 8 settimane, 16 settimane e con un follow-up a 28 settimane.

Per l'esercizio aerobico è stato scelto un programma basato sul cammino indoor e outdoor, monitorando durante ogni sessione il battito cardiaco e incrementando ogni 4 settimane la durata del cammino (a partire da 25-30 minuti fino ad un massimo di 50 minuti) e l'intensità di ricondizionamento (da 40-50% a 60-70% della frequenza cardiaca di riserva). Ai pazienti è stato suggerito di rallentare il ritmo in caso di aumento della sintomatologia dolorosa, per poi riprendere dopo poco al livello precedentemente raggiunto.

L'esercizio di rinforzo ha interessato quadrante superiore e inferiore, sono stati svolti 11 esercizi con l'utilizzo di pesi e del peso corporeo in posizione seduta, sdraiata e in piedi con incremento di carico e intensità ogni 2 settimane in base alla tolleranza del paziente (scala Borg). Nelle prime 2 settimane gli esercizi sono stati eseguiti senza pesi, 3 serie per 10 ripetizioni ciascuno con 1 minuto di pausa tra ogni serie, tra la III e la XVI settimana il numero di ripetizioni è salito a 15 e dopo la V settimana il carico è stato incluso negli esercizi. Dall'analisi intention-to-treat i punteggi della VAS ottenuti erano significativamente maggiori nel gruppo di controllo rispetto ai gruppi di esercizio, mentre tra esercizio aerobico e di rinforzo non sono state osservate differenze significative ($p=0,19$). C'è stata inoltre una riduzione significativa del dolore nelle prime 8 settimane di trattamento nei due gruppi ($p<0,01$).

Dall'efficacy analysis si nota che i gruppi hanno risposto con tempistiche diverse agli interventi: c'è stata una riduzione significativa del dolore nelle prime 8 settimane nei 3 gruppi ($p<0,01$), ma è stata più marcata nel gruppo di esercizio aerobico. Dopo l'VIII settimana fino all'ultima valutazione, l'intensità di dolore è rimasta stabile nei gruppi controllo ($p=0,56$) ed esercizio aerobico ($p=0,71$). Nel gruppo di esercizio di rinforzo c'è stata una riduzione di dolore dalla settimana 8 alla 16 nel gruppo di esercizio di rinforzo ($p<0,01$), ma l'intensità del dolore rilevato al follow-up a 28 settimane tornato nuovamente al livello riportato all'VIII settimana ($p<0,01$). Alla XVI settimana, l'intensità del dolore era molto

maggiore nel gruppo di controllo rispetto agli altri due gruppi, senza differenze significative tra esercizio aerobico e di rinforzo ($p=0,39$).

Nella FIQ sono stati osservati punteggi più alti nel gruppo di controllo rispetto ai gruppi di esercizio. L'efficacy analysis e l'intention-to-treat analysis hanno rilevato una riduzione significativa nella FIQ nelle prime 8 settimane nel gruppo di esercizio aerobico e di rinforzo. Nel gruppo aerobico i punteggi della FIQ sono rimasti stabili fino al follow-up a 28 settimane. Nel gruppo di rinforzo c'è stata una riduzione del punteggio tra la settimana 8 e 16, tuttavia il punteggio è di nuovo incrementato al follow-up. Non sono osservate differenze significative tra i due gruppi nei punteggi della FIQ tra i gruppi alla settimana 8, 16 e 28.

Un aumento nei punteggi della SF-36 è stato rilevato per i domini dolore corporeo, salute generale e vitalità nei gruppi di esercizio aerobico e di rinforzo, per funzionalità fisica e salute mentale solo nel gruppo di esercizio aerobico e per socialità nel gruppo di rinforzo. Al follow up è stato rilevato anche un aumento nei punteggi per dolore corporeo e vitalità nei gruppi di esercizio aerobico e di rinforzo per funzionalità fisica, emozioni e salute mentale solo per l'esercizio aerobico. La efficacy analysis ha rilevato un miglioramento significativo nel dolore corporeo, vitalità, salute generale, socialità e salute mentale nei due gruppi di esercizio e per physical functioning e physical role solo nel gruppo di esercizio aerobico. Al follow up c'è stato anche un miglioramento nei punteggi della SF-36 per dolore corporeo e salute generale nell'esercizio aerobico e di rinforzo e per funzionalità fisica e ruolo fisico solo nel gruppo di esercizio aerobico. Il 56,6% dei partecipanti (51) ha ricominciato ad assumere antidepressivi triciclici per controllare i sintomi della fibromialgia, dei quali 14 nel gruppo di esercizio aerobico (46,7%) e 13 nel gruppo di esercizio di rinforzo (41,4%). Dall'analisi sul tempo di assunzione dei medicinali si osserva che il gruppo di controllo ha avuto necessità di prendere farmaci prima degli altri due gruppi.

*Rooks et al. 2007*³⁹

Un campione di 207 pazienti donne con diagnosi di fibromialgia è stato suddiviso in quattro gruppi: esercizio aerobico (EA), esercizio di rinforzo (ER), gruppo che ha svolto un corso di informazione e educazione sulla fibromialgia (FSHC) e un gruppo che svolto in combinazione l'esercizio di rinforzo e il corso sulla fibromialgia (FSHC-ER). I protocolli di esercizio sono stati

svolti 2 volte alla settimana per 16 settimane includendo una parte di stretching in ogni sessione, mentre il corso di educazione è stato svolto una volta ogni 2 settimane.

Le valutazioni sono state fatte a inizio dello studio e a 6 mesi e incluso FIQ, SF-36, 6MWT, Beck Depression Inventory e Arthritis Self-Efficacy scale.

L'esercizio aerobico ha previsto una prima parte di warm-up su tapis roulant, aumentando progressivamente la velocità per un totale di 45 minuti, con esercizi di flessibilità al termine dell'allenamento. Nel gruppo di rinforzo sono stati svolti 20 minuti iniziali di warm-up su tapis roulant per poi passare a 25 minuti di esercizi di rinforzo utilizzando dei macchinari (chest press, seated row, leg press), pesi (biceps curls, triceps kickback) ed esercizi calistenici (modified abdominal crunches). Gli esercizi sono stati svolti partendo da 1 serie da 6 ripetizioni, aumentando fino a 2 serie da 10-12 ripetizioni ciascuna in base alla tolleranza del paziente. Ogni sessione terminava con una parte di esercizi di stretching.

Tutti i gruppi che hanno svolto programmi di esercizio hanno mostrato miglioramenti maggiori riguardo alla funzionalità rispetto al gruppo FSHC, il gruppo che ha ottenuto maggiori risultati è stato il gruppo di esercizio di rinforzo combinato a FSHC. Nei gruppi di esercizio aerobico e di rinforzo sono stati ottenuti miglioramenti confrontando la prima e la seconda valutazione, nello score totale della FIQ sono risultati cambiamenti significativi nel gruppo ER-FSHC (25%) rispetto al FSHC (0%), nel gruppo EA e ER ci sono stati miglioramenti tra le due valutazioni (differenza media = -12,4; 95% intervallo di confidenza [CI]: da -23,1 a -1,7). Ci sono stati miglioramenti prima e dopo le 16 settimane nel gruppo EA (differenza media = -8,2; $p = 0.003$) e ER (differenza media = -6,6; $P=0,02$).

Nella SF-36 sono stati riportati miglioramenti simili nei gruppi ER-FSHC (differenza media = 13,6; 95% CI,

2,3 a 24,9) e EA (differenza media = 13,1; 95% CI, 1,6 a 25,6) nei punteggi della funzionalità fisica rispetto al gruppo FSHC.

Il 6MWT ha mostrato miglioramenti significativi nei 3 gruppi di esercizio (media della distanza: 27-34 m; $p=0,006$) rispetto al FSHC (media della distanza: -26m). Al follow-up a 6 mesi sono stati mantenuti i miglioramenti ottenuti nei gruppi di intervento nella FIQ (gruppo ER-FSHC e ER), SF-36 funzionalità fisica (ER-FSHC, ER e EA) e 6MWT (ER-FSHC e ER).

I 3 gruppi di esercizio hanno mostrato un miglioramento nella bodily pain subscale, la fatica al mattino, nella Beck Depression Inventory, nel controllo percepito sul dolore, controllo sui sintomi della fibromialgia rispetto al gruppo FSHC. Nei domini del SF-36 il gruppo ER-FSHC ha ottenuto maggiori miglioramenti nei punteggi della social function rispetto al gruppo FSHC (differenza media = 21,8; 95% CI, 2,5 to 41,2), mentre il gruppo ER ha mostrato un miglioramento rispetto alla baseline. Sono stati osservati inoltre miglioramenti nella salute mentale nel gruppo ER-FSHC (media \pm DS, 13,5 \pm 21,9; P <0,001) e ER (media \pm DS, 7,5 \pm 12,0; P <0,001).

I gruppi ER-FSHC e EA hanno riportato miglioramenti nel dolore nella FIQ (26%; 20%), tutti e tre i gruppi di esercizio sono migliorati nella sottoscala bodily pain. Nel gruppo FSHC non sono stati riportati miglioramenti riguardo alla fatica. Cambiamenti nei punteggi della vitalità della SF-36 hanno mostrato un consistente miglioramento nel gruppo ER-FSHC (media=17,7; p <0,001) e EA (media=11,4; p =0,006). I punteggi della Beck Depression Inventory sono migliorati nei gruppi che hanno svolto esercizio.

Il gruppo ER-FSHC (differenza media=18,5; 95% CI, 6,4 a 30,6) e EA (differenza media=20,8; 95% CI, 8,5 a 33,0) ha mostrato un miglioramento nel controllo percepito sul dolore rispetto al gruppo FSHC. Analogamente, il controllo sui sintomi della fibromialgia è migliorato nel gruppo ER-FSHC (differenza media=15,2; 95% CI, 3,6 a 26,9), EA (differenza media=14,5; 95% CI, 2,6 a 26,3), e ER (differenza media=13,2; 95% CI, 1,0 a 25,3) rispetto al gruppo FSHC.

De Araújo Farias et al. 2013⁴⁴

Lo studio ha confrontato esercizio aerobico ($n=3$) e di rinforzo ($n=3$) svolto 3 volte a settimana per 12 settimane in una popolazione di donne fibromialgiche reclutate dal reparto di reumatologia dell'ospedale universitario. Le valutazioni sono state svolte alla baseline e a 12 settimane e hanno interessato i seguenti outcome: VAS, FIQ, treadmill test secondo il protocollo Bruce (, forza massima per 15RM con leg press a 45°, seated row e abdominal exercise bench.

Le pazienti del gruppo di esercizio aerobico hanno svolto 25 minuti di lavoro con cammino guidato, monitorando il battito cardiaco al 60% della frequenza cardiaca massima. L'esercizio di rinforzo si è basato sul circuit training e sono stati svolti 6 esercizi ognuno dei quali

eseguito per 3 serie da 15 ripetizioni con 2 minuti di riposo tra ogni serie, per un totale di 25 minuti di allenamento. Il carico è stato settato al 60% di 1RM per ogni stazione.

In entrambi i gruppi c'è stato una riduzione nella FIQ, VAS e numero di tender point rispetto alla baseline. È stato riportato un maggior miglioramento nel gruppo di esercizio aerobico nel livello di V_{O_2max} rispetto al gruppo di esercizio di rinforzo. La frequenza cardiaca massima e il tempo di valutazione effettuato nei due gruppi sono migliorati. Riguardo alla capacità aerobica i due gruppi hanno avuto gli stessi risultati, tranne per la V_{O_2max} . Nel test di forza entrambi i gruppi hanno mostrato miglioramenti nella leg press a 45°.

4. DISCUSSIONE

Diversi studi presenti in letteratura supportano l'esercizio aerobico per la gestione dei sintomi della fibromialgia e delle disabilità correlate. L'interesse mostrato nei confronti dell'esercizio di rinforzo è infatti più recente e di conseguenza gli studi disponibili sull'argomento sono al momento ancora pochi.

L'obiettivo di questa revisione era quello di indagare se ci fossero differenze tra esercizio aerobico e di rinforzo nel trattamento della fibromialgia. In totale sono stati individuati 6 RCT che, dopo analisi con ROB 2.0 per valutarne il rischio di bias, hanno mostrato una qualità generale medio-bassa: considerando i giudizi complessivi due studi^{40,44} sono stati valutati con "High risk" mentre i restanti 4 con "Some concerns". Di questi ultimi, gli studi di Sañudo et al.⁴¹ e Hooten et al.⁴³ sono quelli che sono stati svolti con una qualità metodologica più alta. I risultati dello studio di De Araújo Farias et al.⁴⁴ non sono stati inclusi nella discussione, sebbene siano stati esposti nella sezione precedente, per l'alto rischio di bias rilevato dalla valutazione del ROB 2.0 e perché il campione considerato è troppo piccolo per poter trarre considerazioni valide per la popolazione in esame e lo studio, così come è stato pubblicato, descrive l'intervento in modo approssimativo, con dettagli insufficienti per poterne trarre delle raccomandazioni.

Dall'analisi degli studi inclusi in questa revisione pare che non vi siano differenze tra esercizio aerobico e di rinforzo nel trattamento della fibromialgia. Tuttavia, rimane necessario fare alcune considerazioni: sebbene i risultati ottenuti portino tutti nella stessa direzione, si può comunque osservare una certa eterogeneità tra i paper inclusi riguardo a numerosità del campione, endpoint primari e secondari, durata degli interventi e follow-up, aderenza al trattamento, protocolli, intensità e progressione dell'esercizio, durata di ciascuna sessione e frequenza settimanale, utilizzo di farmaci.

Per quanto riguarda il campione dei pazienti preso in esame alcuni studi non hanno esplicitato se fosse stata calcolata prima dell'inizio dello studio la dimensione campionaria^{40,44}. Si può, in generale, osservare una certa omogeneità tra gli studi riguardo la tipologia di pazienti reclutati, tuttavia in alcuni paper il campione è piuttosto ristretto^{40,41,44} e

risulta difficile trarre conclusioni solide riguardo alla differenza tra i due interventi presi in esame nella popolazione generale dei pazienti fibromialgici.

Vi è una notevole differenza tra gli endpoint utilizzati negli RCT: per gli endpoint primari lo studio di Hooten et al.⁴³ ha considerato la Multidimensional Pain Inventory per valutare l'intensità del dolore, due studi^{39,41} hanno utilizzato la Fibromialgia Impact Questionnaire (FIQ) mentre negli studi di Kayo et al.⁴² e Bircan et al.⁴⁰ è stata utilizzata la Visual Analogue Scale (VAS). Sono stati confrontati tra loro gli studi che hanno riportato il medesimo outcome primario.

Bircan et al.⁴⁰ e Kayo et al.⁴² hanno misurato l'intensità del dolore attraverso la Visual Analogue Scale (VAS). Entrambi gli studi hanno proposto un intervento da effettuarsi 3 volte a settimana, il primo per una durata di 8 settimane mentre il secondo per 16 settimane, con un follow-up a 28 settimane. I protocolli scelti nei due studi risultano abbastanza simili anche se si può notare qualche differenza: nello studio di Bircan et al.⁴⁰ solo il gruppo di esercizio di rinforzo ha svolto il programma di allenamento sotto supervisione di un fisioterapista mentre il gruppo assegnato ad esercizio aerobico pare lo abbia fatto in autonomia, invece, nello studio di Kayo et al.⁴² entrambi gli interventi proposti hanno previsto che gli esercizi fossero svolti sotto supervisione di un fisioterapista ed è stato proposto anche il confronto con un gruppo di controllo, che non ha svolto alcun regime di esercizi strutturato. Inoltre, nello studio di Bircan et al.⁴⁰ lo stretching è stato proposto in aggiunta agli interventi, cosa invece non prevista nello studio di Kayo et al.⁴² nei due protocolli di esercizio aerobico e di rinforzo.

Riguardo l'utilizzo di farmaci, nello studio di Kayo et al.⁴² è stato imposto ai pazienti di interrompere l'assunzione di farmaci a 4 settimane dall'inizio dello studio mentre in Bircan et al.⁴⁰ gli autori hanno concesso di assumere i propri medicinali a patto che rimanessero invariati a un mese dall'inizio del protocollo. Nel primo caso gli autori riferiscono che i pazienti nei due gruppi hanno assunto meno farmaci al termine del protocollo, come già riportato in altri studi⁴⁸. Tenendo in considerazione le informazioni a disposizione nei due studi riguardo l'utilizzo di farmaci risulta molto difficile mettere i dati a confronto.

Entrambi gli studi hanno riportato una riduzione del dolore a 8 settimane nei gruppi di esercizio aerobico e di rinforzo e nello studio di Kayo et al.⁴² entrambi hanno ottenuto risultati migliori in termini statisticamente significativi rispetto al gruppo di controllo. Kayo et al.⁴² riportano che dall'VIII fino alla XVI settimana il gruppo di controllo ha mantenuto valori stabili, che l'esercizio di rinforzo ha ottenuto un'ulteriore riduzione del dolore fino alla fine dell'intervento mentre il gruppo di esercizio aerobico ha ottenuto una riduzione del dolore sebbene non statisticamente significativa. Tuttavia, al follow-up a 28 settimane nel gruppo di esercizio di rinforzo l'intensità di dolore è tornata ai valori riportati durante l'VIII settimana. Sebbene gli autori abbiano incoraggiato a proseguire il programma di esercizio dopo la fine delle 16 settimane di trattamento, i pazienti del gruppo di rinforzo hanno riferito una certa criticità nel portare avanti il programma di allenamento, poiché non riuscivano a ricordare gli esercizi o per la difficoltà nel reperire il materiale necessario; i pazienti nel gruppo di esercizio aerobico invece hanno incluso l'attività di cammino nella loro routine. Oltre che tener conto delle evidenze in letteratura e delle preferenze del paziente potrebbe essere necessario proporre la tipologia di esercizio meno dispendioso a livello di costi e più facilmente riproducibile, al fine di garantire una maggior aderenza al programma di allenamento anche al termine del ciclo di sedute. Riguardo l'aderenza al trattamento, anche in Sañudo et al.⁴¹ sono stati ottenuti buoni risultati, tuttavia i pazienti non hanno continuato a svolgere gli esercizi al termine dell'intervento.

Lo studio di Hooten et al.⁴³ ha considerato sempre il dolore come endpoint primario ma lo ha valutato attraverso la Multidimensional Pain Inventory (MPI); gli autori hanno osservato miglioramenti simili nei gruppi di esercizio aerobico e di rinforzo svolgendo i programmi di allenamento quotidianamente per 3 settimane. Sebbene lo studio di Hooten et al.⁴³ sia uno dei migliori dal punto di vista della qualità metodologica descrive un trattamento che per frequenza delle sedute può essere difficilmente riproposto nella pratica clinica, oltre a tenere poco in considerazione la natura cronica della patologia data la mancanza di un follow-up a lungo termine.

Due studi hanno utilizzato la Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ) come outcome primario^{39,41}. Lo studio di Sañudo et al.⁴¹ è stato svolto 2 volte a settimana per 24 settimane

mentre lo studio di Rooks et al.³⁹ è stato svolto 2 volte a settimana per 16 settimane. I protocolli di esercizio proposti sono abbastanza diversi. Nello studio di Sañudo et al.⁴¹ il confronto è stato fatto tra esercizio aerobico, esercizio combinato (aerobico, di rinforzo e stretching) e controllo. Nello studio di Rooks et al.³⁹ i pazienti sono stati suddivisi tra esercizio aerobico, di rinforzo (che prevedeva anche una parte di esercizio aerobico), corso di educazione sulla fibromialgia e una combinazione tra il secondo e il terzo intervento. Tutti i gruppi di esercizio prevedevano anche una parte di stretching nel protocollo. Entrambi gli studi hanno riportato miglioramenti statisticamente significativi nei valori della FIQ dalla baseline rispetto al gruppo di controllo nello studio di Sañudo et al.⁴¹, mentre nel caso di Rooks et al.³⁹ i valori sono risultati migliori nei gruppi che hanno svolto esercizi rispetto al gruppo sottoposto all'intervento educativo (FSHC).

Nello studio di Sañudo et al.⁴¹ sono state osservate maggiori differenze nella dimensione dell'effetto riguardo al gruppo di esercizio combinato per i domini SF-36 rispetto al controllo. Suddividere la seduta in una parte di esercizio aerobico e una parte di rinforzo potrebbe dare risultati migliori rispetto a proporre uno o l'altro intervento ma ci sono evidenze insufficienti a supporto di questa ipotesi.

Dallo studio di Rooks et al.³⁹ si può notare come un programma strutturato di esercizio, comprensivo di una fase di cammino ed esercizi di mobilità possa portare a miglioramenti nella funzionalità e nei sintomi chiave di pazienti fibromialgici, in associazione o meno all'esercizio di rinforzo. Inoltre, quando questo programma viene combinato con un intervento di educazione sull'autogestione della fibromialgia, gli effetti positivi sono potenziati. Questi risultati suggeriscono che un intervento che prenda in considerazione fattori fisici, psicosociali e comportamentali potrebbe rappresentare l'approccio migliore per il trattamento della fibromialgia. La riduzione dei punteggi di autoefficacia osservata nel gruppo FSHC non era attesa e può essere stata, a detta degli autori, il risultato del desiderio dei partecipanti di essere inseriti in un gruppo di esercizio. Questo potrebbe essere uno dei motivi per cui sia stato rilevato una percentuale maggiore di dropout nel gruppo di educazione FSHC rispetto agli altri tre gruppi.

Tra gli endpoint secondari sono state prese in considerazione in più studi la SF-36 (qualità della vita relativa alla salute), il 6 minute-walking-test (6MWT, usato come indice della capacità aerobica dei partecipanti), la Beck Depression Inventory (BDI), il numero di tender point. 4 studi³⁹⁻⁴² hanno osservato miglioramenti nella SF-36 sia negli interventi che prevedevano esercizio aerobico e che in quelli strutturati con esercizio di rinforzo. 3 studi³⁹⁻⁴¹ hanno riportato miglioramenti nel 6 minute-walking-test simile tra gruppo di esercizio aerobico e di rinforzo; di questi Rooks et al.³⁹ ha osservato miglioramenti significativi nei tre gruppi di esercizio rispetto al controllo, mantenuti al follow-up a 6 mesi. Riguardo alla depressione, sono state utilizzate diverse scale negli RCT (BDI, CESS-D, HAD), tutte hanno riportato risultati positivi e promettenti, in particolare Rooks et al.³⁹ e Sañudo et al.⁴¹ hanno osservato miglioramenti tra gruppi di esercizio e controllo nella BDI.

Tenendo conto della natura dell'intervento sarebbe stato interessante avere in tutti gli studi delle misurazioni relative ad outcome riguardanti forza e capacità aerobica; solo negli studi di Hooten et al.⁴³ e Sañudo et al.⁴¹ è stato considerato come outcome secondario la forza e la capacità aerobica non è stata valutata in tutti gli studi come invece ci si sarebbe aspettato. Queste valutazioni potrebbero dare un riscontro di quanto e se, il rinforzo o l'attività aerobica, influiscano effettivamente su forza e capacità aerobica in pazienti con sindrome fibromialgica, dando al clinico preziose informazioni sulla tipologia di esercizio da proporre ai pazienti, in base alle problematiche rilevate alla prima valutazione.

Dall'analisi di durata e follow-up è emersa una forte eterogeneità tra gli studi: questi sono stati condotti dalle 3 alle 24 settimane, mentre il follow-up non viene valutato in tutti i paper^{40,41,43,44}, non consentendo di trarre conclusioni riguardo l'efficacia del trattamento a lungo termine. Solo due studi^{39,42} hanno previsto un follow-up al termine dello studio, uno a 24 settimane e l'altro a 6 mesi: in Rooks et al.³⁹ i benefici sono stati mantenuti nel tempo, anche se gli autori non hanno dichiarato se i pazienti abbiano mantenuto l'abitudine di svolgere attività fisica anche al termine dell'intervento; nello studio di Kayo et al.⁴² gli autori hanno incoraggiato i pazienti a proseguire il programma di esercizio dopo la fine delle 16 settimane di trattamento supervisionato, il gruppo di esercizio rinforzo ha riferito diverse criticità nel continuare il programma di allenamento, a causa della difficoltà a ricordare gli

esercizi e reperire il materiale necessario. Dai dati a disposizione risulta difficile comprendere se attraverso l'esercizio aerobico e di rinforzo possano essere mantenuti benefici a lungo termine, per rispondere a questo quesito sono quindi necessari ulteriori studi con un follow-up adeguato. Questi potrebbero darci informazioni rilevanti su quale tipologia di esercizio produca una maggior aderenza da parte dei pazienti anche al termine dello studio, con l'implementazione dell'allenamento aerobico o di rinforzo nella propria routine e una modifica del proprio stile di vita.

In generale i protocolli proposti hanno una durata di 30-60 minuti per ogni sessione, ma si nota una certa variabilità riguardo alla preparazione delle sessioni di allenamento. Generalmente si può osservare che siano state organizzate tra le 2 e 3 volte a settimana, eccetto per lo studio di Hooten et al.⁴³ che viene svolto quotidianamente per 3 settimane. In uno studio⁴² gli autori hanno riferito difficoltà nel reperire pazienti perché gli interventi previsti andavano svolti con una frequenza troppo alta, ovvero 3 volte a settimana. Le persone affette da fibromialgia sono generalmente poco attive, proporre delle sedute con frequenza di 2 volte alla settimana potrebbe consentire di intercettare un maggior numero di pazienti.

Negli studi inclusi non viene sempre precisata in maniera esaustiva la tipologia di esercizio proposta, soprattutto per quanto riguarda l'esercizio di rinforzo, inoltre non viene specificato in base a cosa sia stato scelto un protocollo di esercizio rispetto ad un altro. L'eterogeneità nelle proposte di esercizio aerobico e di rinforzo rendono difficile trarre conclusioni definitive rispetto ai risultati ottenuti dagli studi. Inoltre, i risultati potrebbero essere stati influenzati dall'utilizzo dello stretching nei protocolli di esercizio, in alcuni casi suddiviso equamente tra i gruppi di intervento attivo^{39,40,43}, in altri proposto solo ad uno dei due gruppi^{41,42}. Vi sono evidenze a supporto del fatto che non sia tanto importante proporre una tipologia di esercizio specifico, quanto promuovere e adottare uno stile di vita più attivo. Nella maggior parte dei casi le pazienti incluse negli studi non erano abituate a svolgere attività fisica, bisogna chiedersi se i protocolli proposti abbiano dato benefici per la tipologia specifica di esercizio scelto o perché svolti su un campione di pazienti poco attivi.

Riguardo la progressione dell'esercizio, non tutti i protocolli hanno specificato se questa fosse prevista e con che criteri si procedesse ad esercizi di difficoltà maggiore. Per quanto riguarda l'esercizio aerobico lo studio di Rooks et al.³⁹, Bircan et al.⁴⁰, Hooten et al.⁴³ e Kayo et al.⁴² hanno proposto di aumentare i livelli di resistenza in base alla tolleranza del paziente, metodo che può essere considerato valido in quanto permette al paziente stesso di gestire il carico tenendo conto del dolore e dello sforzo percepito. I protocolli di esercizio aerobico nel caso di Rooks et al.³⁹ e Bircan et al.⁴⁰, non vengono modificati nelle settimane; nel protocollo di esercizio aerobico di Kayo et al.⁴² la durata del cammino è stata aumentata ogni 4 settimane, mentre nello studio di Hooten et al.⁴³ è stata aumentata ogni settimana di 5-10 minuti. Due studi^{41,44} non specificano se è stata svolta una progressione dell'esercizio nelle settimane per esercizio aerobico o di rinforzo.

Nessuno studio ha riportato effetti collaterali o infortuni legati agli interventi aerobico e di rinforzo, che possono quindi essere proposti come trattamento sicuro ed efficace. Bisogna però considerare che sono stati esclusi pazienti con quadri clinici più complessi e con controindicazione all'esercizio, è opportuno condurre sempre una buona valutazione per capire quando si può proporre una di queste due tipologie di esercizio decidendo intensità, volume di allenamento e progressione.

Diverse revisioni sistematiche sono state condotte sull'efficacia dell'esercizio nella fibromialgia^{34,49}, sull'esercizio aerobico⁵⁰ e di rinforzo^{35,51}. Gli studi inclusi nelle revisioni hanno confrontato la tipologia di esercizio in esame con un gruppo di controllo o altre tipologie di esercizio. In generale dalle considerazioni e dalle conclusioni a cui gli autori sono giunti si può osservare un buon livello di evidenza a supporto dell'esercizio aerobico, mentre per quanto riguarda l'esercizio di rinforzo le evidenze sono più deboli. Ad ogni modo dall'analisi qualitativa la maggior parte dei paper sono risultati a medio o alto rischio di bias, a causa di errori nella conduzione dei lavori e del ridotto numero di partecipanti. Come nella presente revisione, gli autori suggeriscono che vengano condotti ulteriori studi per consolidare i risultati ottenuti.

4.1 Limiti della revisione sistematica

È possibile definire alcuni limiti di questa revisione sistematica, considerando la ricerca degli studi nelle banche dati e le caratteristiche dei singoli RCT inclusi.

Il numero di paper rispondente al quesito della presente revisione è piuttosto ridotto: in letteratura il confronto tra le due tipologie di trattamento prese in considerazione non ha ancora una mole di studi adeguata a supporto.

La selezione e valutazione degli studi è stata effettuata da una singola persona, sebbene ci sia stato in un secondo tempo un confronto che non era però in cieco.

Dalla valutazione dei paper inclusi emerge una qualità generale medio-bassa. Gli studi risultano eterogenei rispetto a numerosità del campione, aderenza al trattamento, durata, follow-up, protocolli di esercizio proposto e modalità di erogazione.

Il campione di pazienti inclusi negli RCT è generalmente piuttosto limitato e tenendo conto della percentuale di abbandono degli stessi sarebbe opportuno condurre degli studi con numeri più ampi.

Infine, sono stati inclusi solo paper tradotti in lingua inglese e non è stato possibile reperire il full text di un articolo.

4.2 Implicazioni per la ricerca

Tenendo conto delle osservazioni proposte, è auspicabile che vengano elaborati studi di qualità metodologica superiore per poter fornire ai clinici degli strumenti concreti e validati per il trattamento del paziente fibromialgico.

In particolare, è necessario:

- calcolare l'adeguata numerosità del campione da coinvolgere nei trial clinici, basandosi sull'outcome primario che i ricercatori intendono adottare, tenendo conto anche dell'alto numero di drop out riportato negli studi analizzati;

- prevedere dei follow up a lungo termine per valutare la portata dell'intervento proposto;
- specificare nel dettaglio le modalità di integrazione dell'esercizio aerobico e di rinforzo nel piano di trattamento di pazienti fibromialgici;
- prevedere la valutazione tramite outcome adeguati di forza e capacità aerobica nei gruppi di studio per verificare quali siano gli effetti in questo senso delle due tipologie di esercizio nei pazienti fibromialgici;
- prevedere la valutazione della compliance dei pazienti alle diverse proposte terapeutiche.

4.3 Implicazioni per la pratica clinica

Dalla presente revisione, si evince come i programmi di esercizio, sia aerobico sia di rinforzo, siano sicuri e portino dei miglioramenti in persone con sindrome fibromialgica con sintomi moderati o lievi e senza gravi complicanze.

Si suppone che l'esercizio possa accrescere l'autoefficacia individuale, osservando un miglioramento delle capacità di completare certi task fisici attraverso lo svolgimento regolare di attività fisica. Questa esperienza positiva potrebbe ridurre la paura di muoversi e migliorare la percezione del dolore, aspetti comuni in questa popolazione di pazienti.

Proporre un programma di esercizio aerobico sembrerebbe risultare in una più facile integrazione nella vita quotidiana dell'attività fisica, mentre l'esercizio di rinforzo potrebbe essere più efficace se venissero previsti supporti cartacei o video per aiutare i pazienti a ricordarsi gli esercizi e se gli attrezzi proposti fossero facilmente reperibili.

Considerando nell'iter terapeutico anche gli aspetti psicologici e comportamentali, l'educazione potrebbe rinforzare l'efficacia degli interventi diventando parte integrante del trattamento. I meccanismi secondo cui sono stati ottenuti miglioramenti con esercizio e educazione dovrebbero essere esaminati.

La scelta dell'esercizio dovrà essere presa dal fisioterapista che, in base alle sue conoscenze in letteratura, all'esperienza maturata e alle preferenze del paziente imposterà il piano riabilitativo individuale. È importante che questo sia concordato con il paziente al fine di aumentare le probabilità che porti avanti il programma proposto anche al termine delle sedute.

In quest'ottica, le considerazioni elaborate nella presente revisione sistematica contribuiscono ad aumentare il corpo di conoscenza sui benefici dell'esercizio e dell'attività fisica in adulti con malattie croniche. Questa revisione rappresenta uno spunto di riflessione per una migliore conduzione degli studi futuri, che confermino o smentiscano i risultati ottenuti e integrino le informazioni ad oggi note con quelle mancanti, e per fornire una guida per la scelta della tipologia di esercizio da adottare.

5. CONCLUSIONI

Questa revisione sistematica si è posta l'obiettivo di indagare se ci fossero evidenze in letteratura riguardo l'efficacia di esercizio aerobico e di rinforzo e valutare eventuali differenze tra le due tipologie di esercizio.

Entrambe le tipologie di esercizio sono risultate sicure e valide nel trattamento della fibromialgia, il miglioramento del dolore e della qualità della vita sono i parametri che hanno mostrato i risultati migliori secondo il grado di evidenza.

Per l'integrazione del regime di esercizio nella vita quotidiana, se la scelta ricade sugli esercizi di rinforzo, sarebbe bene considerare di supportare con immagini o video l'attività svolta in autonomia dai pazienti dopo la fine del trattamento ambulatoriale.

6. BIBLIOGRAFIA

1. Bazzichi L, Giacomelli C, Consensi A, et al. One year in review: Fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34(10):145-149.
2. Cassisi G, Sarzi-Puttini P, Casale R, et al. Pain in fibromyalgia and related conditions. *Reumatismo*. 2014;66(1):72-86. doi:10.4081/reumatismo.2014.767
3. Clauw DJ, Arnold LM, McCarberg BH. The science of fibromyalgia. *Mayo Clin Proc*. 2011;86(9):907-911. doi:10.4065/mcp.2011.0206
4. McBeth J, Jones K. Epidemiology of chronic musculoskeletal pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2007;21(3):403-425. doi:10.1016/j.berh.2007.03.003
5. Vincent A, Lahr BD, Wolfe F, et al. Prevalence of fibromyalgia: A population-based study in Olmsted County, Minnesota, utilizing the Rochester epidemiology project. *Arthritis Care Res*. 2013;65(5):786-792. doi:10.1002/acr.21896
6. Queiroz LP. Worldwide epidemiology of fibromyalgia topical collection on fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep*. 2013;17(8). doi:10.1007/s11916-013-0356-5
7. Häuser W, Ablin J, Fitzcharles MA, et al. Fibromyalgia. *Nat Rev Dis Prim*. 2015;1(August):1-16. doi:10.1038/nrdp.2015.22
8. Jones GT, Atzeni F, Beasley M, Fließ E, Sarzi-Puttini P, Macfarlane GJ. The prevalence of fibromyalgia in the general population – a comparison of the American College of Rheumatology 1990, 2010 and modified 2010 classification criteria. *Arthritis Rheum*. Published online 2014. doi:10.1002/art
9. Weir PT, Harlan GA, Nkoy FL, et al. The incidence of fibromyalgia and its associated comorbidities: A population-based retrospective cohort study based on international classification of diseases, 9th revision codes. *J Clin Rheumatol*. 2006;12(3):124-128. doi:10.1097/01.rhu.0000221817.46231.18
10. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum*. 1990;33(2):160-172. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2306288>
11. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, et al. Fibromyalgia criteria and severity scales for clinical and epidemiological studies: A modification of the ACR preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia. *J Rheumatol*. 2011;38(6):1113-1122. doi:10.3899/jrheum.100594
12. Bellato E, Marini E, Castoldi F, et al. Fibromyalgia syndrome: Etiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Pain Res Treat*. 2012;2012(June). doi:10.1155/2012/426130
13. Li J, Simone DA, Larson AA. Windup leads to characteristics of central sensitization. *Pain*. 1999;79(1):75-82. doi:10.1016/S0304-3959(98)00154-7
14. Gracely RH, Petzke F, Wolf JM, Clauw DJ. Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. 2002;46(5):1333-1343. doi:10.1002/art.10225

15. Cook DB, Lange G, Ciccone DS, Liu WC, Steffener J, Natelson BH. Functional Imaging of Pain in Patients with Primary Fibromyalgia. *J Rheumatol*. 2004;31(2):364-378.
16. Arnold LM, Hudson JI, Hess E V., et al. Family Study of Fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. 2004;50(3):944-952. doi:10.1002/art.20042
17. Kato K, Sullivan PF, Evengård B, Pedersen NL. A population-based twin study of functional somatic syndromes. *Psychol Med*. 2009;39(3):497-505. doi:10.1017/S0033291708003784
18. Wolfe F, Häuser W, Walitt BT, Katz RS, Rasker JJ, Russell AS. Fibromyalgia and physical trauma: The concepts we invent. *J Rheumatol*. 2014;41(9):1737-1745. doi:10.3899/jrheum.140268
19. Theoharides TC, Tsilioni I, Arbetman L, et al. Fibromyalgia syndrome in need of effective treatments. *J Pharmacol Exp Ther*. 2015;355(2):255-263. doi:10.1124/jpet.115.227298
20. Aaron LA, Burke MM, Buchwald D. Overlapping conditions among patients with chronic fatigue syndrome, fibromyalgia, and temporomandibular disorder. *Arch Intern Med*. 2000;160(2):221-227. doi:10.1001/archinte.160.2.221
21. Schur EA, Afari N, Furberg H, et al. Feeling bad in more ways than one: Comorbidity patterns of medically unexplained and psychiatric conditions. *J Gen Intern Med*. 2007;22(6):818-821. doi:10.1007/s11606-007-0140-5
22. Chinn S, Caldwell W, Gritsenko K. Fibromyalgia Pathogenesis and Treatment Options Update. *Curr Pain Headache Rep*. 2016;20(4):1-10. doi:10.1007/s11916-016-0556-x
23. Meeus M, Goubert D, De Backer F, et al. Heart rate variability in patients with fibromyalgia and patients with chronic fatigue syndrome: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2013;43(2):279-287. doi:10.1016/j.semarthrit.2013.03.004
24. Wolfe F. The relation between tender points and fibromyalgia symptom variables: Evidence that fibromyalgia is not a discrete disorder in the clinic. *Ann Rheum Dis*. 1997;56(4):268-271. doi:10.1136/ard.56.4.268
25. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res*. 2010;62(5):600-610. doi:10.1002/acr.20140
26. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, et al. 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;46(3):319-329. doi:10.1016/j.semarthrit.2016.08.012
27. Ablin JN, Wolfe F. A comparative evaluation of the 2011 and 2016 criteria for fibromyalgia. *J Rheumatol*. 2017;44(8):1271-1276. doi:10.3899/jrheum.170095
28. Neumeister MW, Neumeister EL. Fibromyalgia. *Clin Plast Surg*. Published online 2020. doi:10.1016/j.cps.2019.12.007
29. Clauw DJ. Fibromyalgia: A clinical review. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2014;311(15):1547-1555. doi:10.1001/jama.2014.3266
30. Annemans L, Wessely S, Spaepen E, et al. Health economic consequences related to the

- diagnosis of fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum*. 2008;58(3):895-902. doi:10.1002/art.23265
31. Macfarlane GJ, Kronisch C, Dean LE, et al. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(2):318-328. doi:10.1136/annrheumdis-2016-209724
 32. Goffaux P, de Souza JB, Potvin S, Marchand S. Pain relief through expectation supersedes descending inhibitory deficits in fibromyalgia patients. *Pain*. 2009;145(1-2):18-23. doi:10.1016/j.pain.2009.02.008
 33. Bernardy K, Füber N, Köllner V, Häuser W. Efficacy of cognitive-behavioral therapies in fibromyalgia syndrome - A systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *J Rheumatol*. 2010;37(10):1991-2005. doi:10.3899/jrheum.100104
 34. Busch AJ, Barber KAR, Overend TJ, Peloso PMJ, Schachter CL. Exercise for treating fibromyalgia syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(4). doi:10.1002/14651858.CD003786.pub2
 35. AJ B, SC W, RS R, et al. Resistance exercise training for fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(12):N.PAG-N.PAG. <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=rzh&AN=107853499&site=ehost-live>
 36. Mist SD, Firestone KA, Jones KD. Complementary and alternative exercise for fibromyalgia: A meta-analysis. *J Pain Res*. 2013;6:247-260. doi:10.2147/JPR.S32297
 37. Liberati A, Altman D, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche P, Ioannidis J. Guidelines PRISMA Statement per il reporting di revisioni sistematiche e meta-analisi degli studi che valutano gli interventi sanitari: spiegazione ed elaborazione. *Ann Intern Med*. 2009;151:65-94.
 38. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, et al. RoB 2: A revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019;366:1-8. doi:10.1136/bmj.l4898
 39. Rooks DS, Gautam S, Romeling M, et al. Group exercise, education, and combination self-management in women with fibromyalgia: A randomized trial. *Arch Intern Med*. 2007;167(20):2192-2200. doi:10.1001/archinte.167.20.2192
 40. Bircan Ç, Karasel SA, Akgün B, El Ö, Alper S. Effects of muscle strengthening versus aerobic exercise program in fibromyalgia. *Rheumatol Int*. 2008;28(6):527-532. doi:10.1007/s00296-007-0484-5
 41. Sañudo B, Galiano D, Carrasco L, Blagojevic M, De Hoyo M, Saxton J. Aerobic exercise versus combined exercise therapy in women with fibromyalgia syndrome: A randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil*. 2010;91(12):1838-1843. doi:10.1016/j.apmr.2010.09.006
 42. Kayo AH, Peccin MS, Sanches CM, Trevisani VFM. Effectiveness of physical activity in reducing pain in patients with fibromyalgia: A blinded randomized clinical trial. *Rheumatol Int*. 2011;32(8):2285-2292. doi:10.1007/s00296-011-1958-z
 43. 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

44. De Araújo Farias D, De Oliveira Abrahão AA, Rossato M, De Souza Bezerra E. Effects of two different training methods in women with fibromyalgia syndrome. *Res Sport Med.* 2013;21(3):280-285. doi:10.1080/15438627.2013.792086
45. McGuinness LA. Robvis: An R package and web application for visualising risk-of-bias assessments. <https://github.com/mcguinlu/robvis>. Published online 2019.
46. Burckhardt C, Clark S, Bennett R. The fibromyalgia impact questionnaire: development and validation. *J Rheumatol.* 1991;18(5):728-733.
47. Bennett RM, Friend R, Jones KD, Ward R, Han BK, Ross RL. The revised fibromyalgia impact questionnaire (FIQR): Validation and psychometric properties. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(4):1-14. doi:10.1186/ar2783
48. Jones KD, Burckhardt CS, Deodhar AA, Perrin NA, Hanson GC, Bennett RM. A six-month randomized controlled trial of exercise and pyridostigmine in the treatment of fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 2008;58(2):612-622. doi:10.1002/art.23203
49. Bidonde J, Busch AJ, Schachter CL, et al. Mixed exercise training for adults with fibromyalgia (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;2019(5). doi:10.1002/14651858.CD013340
50. Bidonde J, Aj B, Cl S, et al. Aerobic exercise training for adults with fibromyalgia (Review) SUMMARY OF FINDINGS FOR THE MAIN COMPARISON. *Cochrane Database Syst Rev Aerob.* 2017;(6):127. doi:10.1002/14651858.CD012700.www.cochranelibrary.com
51. Andrade A, de Azevedo Klumb Steffens R, Sieczkowska SM, Peyré Tartaruga LA, Torres Vilarino G. A systematic review of the effects of strength training in patients with fibromyalgia: clinical outcomes and design considerations. *Adv Rheumatol (London, England).* 2018;58(1):36. doi:10.1186/s42358-018-0033-9

Appendice

Allegato 1

REVISED FIBROMYALGIA IMPACT QUESTIONNAIRE (FIQR)

Last Name:

First Name:

Age:

Duration of FM symptoms (years) :

Time since FM was first diagnosed (years):

Directions: For each of the following 9 questions check the box that best indicates how much your fibromyalgia made it difficult to perform each of the following activities during the past 7 days. If you did not perform a particular activity in the last 7 days, rate the difficulty for the last time you performed the activity. If you can't perform an activity, check the last box.

Brush or comb your hair	No difficulty	<input type="checkbox"/>	Very difficult									
Walk continuously for 20 minutes	No difficulty	<input type="checkbox"/>	Very difficult									
Prepare a homemade meal	No difficulty	<input type="checkbox"/>	Very difficult									
Vacuum, scrub or sweep floors	No difficulty	<input type="checkbox"/>	Very difficult									
Lift and carry a bag full of groceries	No difficulty	<input type="checkbox"/>	Very difficult									
Climb one flight of stairs	No difficulty	<input type="checkbox"/>	Very difficult									
Change bed sheets	No difficulty	<input type="checkbox"/>	Very difficult									
Sit in a chair for 45 minutes	No difficulty	<input type="checkbox"/>	Very difficult									
Go shopping for groceries	No difficulty	<input type="checkbox"/>	Very difficult									

Sub-total (for internal use only)

Directions: For each of the following 2 questions, check the box that best describes the overall impact of your fibromyalgia over the last 7 days:

Fibromyalgia prevented me from accomplishing goals for the week	Never	<input type="checkbox"/>	Always								
I was completely overwhelmed by my fibromyalgia symptoms	Never	<input type="checkbox"/>	Always								

Sub-total (for internal use only)

Directions: For each of the following 10 questions, select the box that best indicates your intensity of these common fibromyalgia symptoms over the past 7 days

Please rate your level of pain	No pain	<input type="checkbox"/>	Unbearable pain
Please rate your level of energy	Lots of energy	<input type="checkbox"/>	No energy
Please rate your level of stiffness	No stiffness	<input type="checkbox"/>	Severe stiffness
Please rate the quality of your sleep	Awoke well rested	<input type="checkbox"/>	Awoke very tired
Please rate your level of depression	No depression	<input type="checkbox"/>	Very depressed
Please rate your level of memory problems	Good memory	<input type="checkbox"/>	Very poor memory
Please rate your level of anxiety	Not anxious	<input type="checkbox"/>	Very anxious
Please rate your level of tenderness to touch	No tenderness	<input type="checkbox"/>	Very tender
Please rate your level of balance problems	No imbalance	<input type="checkbox"/>	Severe imbalance
Please rate your level of sensitivity to loud noises, bright lights, odors and cold	No sensitivity	<input type="checkbox"/>	Extreme sensitivity

Sub-total (for internal use only)

FIQR TOTAL (for internal use only)

Allegato 2

Beck's Depression Inventory

This depression inventory can be self-scored. The scoring scale is at the end of the questionnaire.

1.
 - 0 I do not feel sad.
 - 1 I feel sad
 - 2 I am sad all the time and I can't snap out of it.
 - 3 I am so sad and unhappy that I can't stand it.
2.
 - 0 I am not particularly discouraged about the future.
 - 1 I feel discouraged about the future.
 - 2 I feel I have nothing to look forward to.
 - 3 I feel the future is hopeless and that things cannot improve.
3.
 - 0 I do not feel like a failure.
 - 1 I feel I have failed more than the average person.
 - 2 As I look back on my life, all I can see is a lot of failures.
 - 3 I feel I am a complete failure as a person.
4.
 - 0 I get as much satisfaction out of things as I used to.
 - 1 I don't enjoy things the way I used to.
 - 2 I don't get real satisfaction out of anything anymore.
 - 3 I am dissatisfied or bored with everything.
5.
 - 0 I don't feel particularly guilty
 - 1 I feel guilty a good part of the time.
 - 2 I feel quite guilty most of the time.
 - 3 I feel guilty all of the time.
6.
 - 0 I don't feel I am being punished.
 - 1 I feel I may be punished.
 - 2 I expect to be punished.
 - 3 I feel I am being punished.
7.
 - 0 I don't feel disappointed in myself.
 - 1 I am disappointed in myself.
 - 2 I am disgusted with myself.
 - 3 I hate myself.
8.
 - 0 I don't feel I am any worse than anybody else.
 - 1 I am critical of myself for my weaknesses or mistakes.
 - 2 I blame myself all the time for my faults.
 - 3 I blame myself for everything bad that happens.
9.
 - 0 I don't have any thoughts of killing myself.
 - 1 I have thoughts of killing myself, but I would not carry them out.
 - 2 I would like to kill myself.
 - 3 I would kill myself if I had the chance.
10.
 - 0 I don't cry any more than usual.
 - 1 I cry more now than I used to.
 - 2 I cry all the time now.
 - 3 I used to be able to cry, but now I can't cry even though I want to.

11.
 0 I am no more irritated by things than I ever was.
 1 I am slightly more irritated now than usual.
 2 I am quite annoyed or irritated a good deal of the time.
 3 I feel irritated all the time.
12.
 0 I have not lost interest in other people.
 1 I am less interested in other people than I used to be.
 2 I have lost most of my interest in other people.
 3 I have lost all of my interest in other people.
13.
 0 I make decisions about as well as I ever could.
 1 I put off making decisions more than I used to.
 2 I have greater difficulty in making decisions more than I used to.
 3 I can't make decisions at all anymore.
14.
 0 I don't feel that I look any worse than I used to.
 1 I am worried that I am looking old or unattractive.
 2 I feel there are permanent changes in my appearance that make me look unattractive
 3 I believe that I look ugly.
15.
 0 I can work about as well as before.
 1 It takes an extra effort to get started at doing something.
 2 I have to push myself very hard to do anything.
 3 I can't do any work at all.
16.
 0 I can sleep as well as usual.
 1 I don't sleep as well as I used to.
 2 I wake up 1-2 hours earlier than usual and find it hard to get back to sleep.
 3 I wake up several hours earlier than I used to and cannot get back to sleep.
17.
 0 I don't get more tired than usual.
 1 I get tired more easily than I used to.
 2 I get tired from doing almost anything.
 3 I am too tired to do anything.
18.
 0 My appetite is no worse than usual.
 1 My appetite is not as good as it used to be.
 2 My appetite is much worse now.
 3 I have no appetite at all anymore.
19.
 0 I haven't lost much weight, if any, lately.
 1 I have lost more than five pounds.
 2 I have lost more than ten pounds.
 3 I have lost more than fifteen pounds.

- 20.
- 0 I am no more worried about my health than usual.
 - 1 I am worried about physical problems like aches, pains, upset stomach, or constipation.
 - 2 I am very worried about physical problems and it's hard to think of much else.
 - 3 I am so worried about my physical problems that I cannot think of anything else.
- 21.
- 0 I have not noticed any recent change in my interest in sex.
 - 1 I am less interested in sex than I used to be.
 - 2 I have almost no interest in sex.
 - 3 I have lost interest in sex completely.

INTERPRETING THE BECK DEPRESSION INVENTORY

Now that you have completed the questionnaire, add up the score for each of the twenty-one questions by counting the number to the right of each question you marked. The highest possible total for the whole test would be sixty-three. This would mean you circled number three on all twenty-one questions. Since the lowest possible score for each question is zero, the lowest possible score for the test would be zero. This would mean you circles zero on each question. You can evaluate your depression according to the Table below.

Total Score _____	Levels of Depression
1-10 _____	These ups and downs are considered normal
11-16 _____	Mild mood disturbance
17-20 _____	Borderline clinical depression
21-30 _____	Moderate depression
31-40 _____	Severe depression
over 40 _____	Extreme depression