



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

**L'esercizio aerobico nei pazienti con
sensibilizzazione centrale. Una revisione della
letteratura**

Candidato:

Dott. FT La Morgia Matteo

Relatore:

Dott. FT OMT Gambugini Riccardo

INDICE

Capitolo 1 - INTRODUZIONE	5
1.1 Sensibilizzazione centrale	5
1.2 Esercizio aerobico	6
1.4 Obiettivo dello studio	7
Capitolo 2 - MATERIALI E METODI	8
2.1 Quesito clinico	8
2.2 Parole chiave utilizzate	8
2.3 La strategia e la stringa di ricerca	8
2.4 Criteri di eleggibilità	10
2.5 Outcome	10
2.6 Criteri di esclusione	11
2.7 Processo di selezione degli studi	11
2.8 Estrazione dei dati	11
2.9 Valutazione qualitativa degli studi	12
Capitolo 3 - RISULTATI	13
3.1 Selezione degli studi e flowchart	13
3.2 Valutazione critica degli studi inclusi	15
3.3 Sintesi degli studi inclusi	16
Tabella 3: Sintesi dei risultati	20
3.4 Analisi dei risultati	21
Capitolo 4 - Discussione	33
4.1 Sintesi dei risultati	33
4.1 Limiti dello studio	36
Capitolo 5 - Conclusioni	37
Bibliografia	38

ABSTRACT

BACKGROUND: L'esercizio aerobico viene considerata la tipologia di intervento primaria e la più utilizzata nei pazienti affetti da patologie riconosciute in presenza di sensibilizzazione centrale, insieme ad altri interventi educazionali come PNE e CFT.

OBIETTIVO: Questa tesi si pone l'obiettivo di ricercare in letteratura l'efficacia dell'esercizio aerobico in pazienti con sensibilizzazione centrale, un confronto con altri interventi a base di esercizio fisico e indicare una posologia in termini di durata del trattamento e della seduta di esercizio, di intensità, frequenza, supervisione, progressione di carico e aderenza al trattamento.

METODI: La ricerca degli articoli è stata effettuata nelle banche dati Medline, PEDro e Cochrane. Sono stati selezionati solo RCT in lingua inglese e che hanno studiato una popolazione con età maggiore di 18 anni.

RISULTATI: Sono stati inclusi 9 RCT che rispettavano i criteri di eleggibilità di questo studio. Le caratteristiche degli RCT selezionati sono evidenziate in una tabella riassuntiva e i risultati sono stati differenziati sulla base degli outcome misurati. Gli outcome indagati sono dolore e disabilità.

CONCLUSIONI: L'esercizio aerobico sembra avere buona efficacia sugli outcome dolore e disabilità sui pazienti con sensibilizzazione centrale. Nessun altro intervento fisico ha effetti clinici maggiori. La tipologia di esercizio aerobico dovrebbe essere, in assenza di comorbidità condizionanti, a piacere del paziente. In aggiunta dovrebbe seguire alcuni parametri come: supervisione, moderata intensità, durata compresa tra 6 e 52 settimane e frequenza di 3 sedute settimanali.

Capitolo 1 - INTRODUZIONE

1.1 Sensibilizzazione centrale

La sensibilizzazione centrale è un incremento della responsività dei neuroni nocicettivi all'interno del sistema nervoso centrale rispetto al loro input afferente normale sottosoglia, questa è la definizione IASP 2017. Quindi si può riassumere come una condizione di ipereccitabilità dei neuroni nocicettivi all'interno del sistema nervoso centrale¹.

L'ipotesi è che questo meccanismo neurofisiologico di sensibilizzazione centrale che rende ipersensibili le strutture primarie e centrali di trasporto della percezione dolorosa sia alla base del fenomeno clinico della nociplasticità.

La nociplasticità è il fenomeno clinico nel momento in cui osserviamo una dissociazione tra la percezione dolorosa soggettiva e lo stimolo ambientale, qualsiasi esso sia, somministrato al paziente². Questo potrebbe spiegare la persistenza di dolore in pazienti cronici. In letteratura è definita come un dolore che insorge a seguito di un'alterata nocicezione, nonostante non ci siano chiare evidenze, di danno tessutale in atto possa che possa attivare i nocicettori periferici, né senza alcuna evidenza di lesione o patologia in atto del sistema somatosensoriale³.

Ad oggi la sensibilizzazione centrale è sempre più studiata e rilevata in patologie muscoloscheletriche e non. È comprovata la sua presenza nella quasi totalità dei pazienti affetti da fibromialgia, sindrome da fatica cronica e sindrome della vescica irritabile così come la maggior parte dei pazienti con disordini associati a colpo di frusta (Whiplash), cervicalgia aspecifica, sindrome delle gambe senza riposo, disordini temporo-mandibolari, algoneurodistrofia e cefalea TTH⁴. È stimato inoltre come nel 25% dei soggetti che soffrono di lombalgia cronica sia presente tale processo, così come nel 30% circa dei pazienti con osteoartrite e il 20% di pazienti con artroprotesi.

La sensibilizzazione centrale possiede degli indicatori clinici che, secondo la letteratura, possono aiutare ad intercettare questo tipo di meccanismo nel paziente⁵⁻⁶⁻⁷⁻⁸:

- Dolore sproporzionato, non meccanico, non prevedibile in risposta a vari fattori multipli/non specifici.

- Distribuzione anatomica diffusa e variabile dei sintomi (widespread pain): la sensibilizzazione centrale è l'ipotesi più accreditata che può spiegare la patofisiologia del dolore diffuso.
- Iperalgesia e/o allodinia in aree diffuse, lontane dalla sede principale dei sintomi.
- Pattern stimolo-risposta incoerente.
- Facile irritabilità.
- Sintomi associati come bruciore, freddo, formicolio.
- Ipersensibilità non correlata al sistema muscolo-scheletrico (es. a luce, suoni, calore).
- Punteggio ≥ 40 alla CSI.

Questi pazienti potrebbero inoltre presentare dolore di lunga durata, elevato numero di aree dolorose, bassa salute e qualità della vita, alta disabilità, depressione e ansia oltre a kinesiophobia, catastrofizzazione e altri fattori psicosociali⁹.

Nonostante le differenze nelle manifestazioni cliniche che si possono presentare nei singoli pazienti, l'esercizio fisico è il trattamento raccomandato per la gestione di queste condizioni croniche¹⁰. Le persone con queste manifestazioni cliniche, però, solitamente sono intolleranti all'attività fisica e hanno uno stile di vita sedentario¹¹⁻¹² questo aspetto è causa di deficit nell'aderenza al trattamento dei trials che studiano questa condizione.

1.2 Esercizio aerobico

Nonostante le differenze tra le manifestazioni cliniche e i meccanismi del dolore, c'è una discreta mole di letteratura che induce a pensare che l'esercizio fisico sia un'arma importante a nostra disposizione per ridurre la sensibilizzazione centrale¹³⁻¹⁴.

L'esercizio terapeutico è, tra gli altri strumenti utilizzati nella clinica come PNE, CFT e graded exposure, uno stressor che può risultare sul paziente in modo positivo o negativo in base alla somministrazione del terapeuta¹⁵⁻¹⁶⁻¹⁷⁻¹⁸⁻¹⁹. La letteratura ad ora però scarseggia sui parametri e sulla conduzione da utilizzare nell'esercizio fisico e sulle

differenze da adottare su pazienti con predominanza di dolore nociplastico. L'unica informazione riconosciuta è la somministrazione di esercizio con frequenza settimanale ad intensità medio-bassa²⁰⁻²¹⁻²²⁻²³.

È stato visto come in pazienti con questa condizione clinica sia preferibile l'esercizio aerobico per gli effetti in termini di neurogenesi e di sistema nervoso autonomo per almeno 6-12 settimane²⁴⁻²⁵. Tuttavia in letteratura difficilmente viene specificato il meccanismo di dolore prevalente e le prescrizioni sono a discrezione dell'operatore.

In popolazioni sane e senza dolore, un singolo periodo di esercizio aerobico o di resistenza in genere porta ad un effetto chiamato "Exercise-Induced-Hypoalgesia", una diminuzione generalizzata della sensibilità al dolore che si verifica durante l'esercizio e per un breve periodo dopo. L'EIH è più variabile nelle popolazioni con dolore cronico e può essere compromessa in alcune persone, con la sensibilità al dolore che rimane invariata o addirittura aumenta in risposta all'esercizio. Questo è il caso della sensibilizzazione centrale²⁶: noi sappiamo che specialmente nelle prime fasi di esercizio e molto più frequentemente nei pazienti con sensibilizzazione centrale e "wide spread pain" ci può essere un flare-up, l'esercizio potrebbe alterare i risultati clinici esacerbando il dolore diffuso soprattutto nel breve termine. Non è ancora chiaro come gestire questi pazienti in termini di miglior dosaggio dell'esercizio, l'intensità, la frequenza o la tipologia di esercizio²⁷⁻²⁸⁻²⁹. Questo fattore limita l'aderenza all'esercizio fisico di questi soggetti e rende incerti i risultati degli studi.

1.4 Obiettivo dello studio

L'obiettivo dello studio è di esaminare l'efficacia su dolore e disabilità dell'esercizio aerobico sui pazienti riconducibili al meccanismo di sensibilizzazione centrale, confrontarla con gli altri interventi basati sull'esercizio fisico e se possibile individuare la posologia migliore che la letteratura al momento offre per affrontare questa problematica in termini di risultati clinici e di aderenza al trattamento. Sono state prese in considerazione tutte le scale relative a misure su dolore e disabilità.

Capitolo 2 - MATERIALI E METODI

2.1 Quesito clinico

Il quesito di ricerca di questa revisione è: “l’esercizio aerobico è l’intervento fisico migliore nei pazienti con sensibilizzazione centrale? Quali sono i migliori parametri di somministrazione dell’esercizio fisico aerobico per questa popolazione?”

2.2 Parole chiave utilizzate

Per identificare le parole chiave da utilizzare nella stringa di ricerca è stato utilizzato il modello “PICO” (Population, Intervention, Comparison, Outcome) che è stato costruito come segue:

- **P (Population):** soggetti con diagnosi di patologie con forte componente nociplastica e di carattere muscoloscheletrico quali fibromialgia, sindrome da fatica cronica, disordini associati a colpo di frusta (Whiplash), cervicalgia aspecifica, sindrome delle gambe senza riposo, disordini temporo-mandibolari, algoneurodistrofia e cefalea TTH.
- **I (Intervention):** trattamento basato su esercizio fisico aerobico.
- **C (Comparison):** qualsiasi tipo di intervento basato su esercizio fisico.
- **O (Outcome):** Sono stati selezionati gli outcome dolore e disabilità. Non sono stati inclusi nella costruzione della stringa ma come criterio di inclusione nella scrematura degli articoli.

2.3 La strategia e la stringa di ricerca

La ricerca è stata condotta nel periodo di tempo tra Gennaio 2021 e Giugno 2021. Le banche dati utilizzate per rispondere al quesito clinico sono Medline, tramite il motore di ricerca Pubmed, PEDro e Cochrane.

Per comporre la stringa sul database Medline sono stati utilizzati i “MeSh Terms” (Medical Subject Headings) dei termini precedentemente selezionati seguiti dalle medesime “parole libere”.

((fibromyalgia[MeSH Terms]) OR (fibromyalgia)) OR ("fatigue syndrome, chronic"[MeSH Terms])) OR ("chronic fatigue syndrome")) OR ("central nervous system sensitization"[MeSH Terms])) OR ("central nervous system sensitization")) OR ("central sensitization")) OR ("widespread chronic pain")) OR ("whiplash injuries"[MeSH Terms])) OR ("whiplash injuries")) OR ("whiplash injury"))) OR ("Complex Regional Pain Syndromes"[MeSH Terms])) OR ("Complex Regional Pain Syndromes")) OR (CRPS)) OR ("Complex Regional Pain Syndrome"))) OR ("restless legs syndrome"[MeSH Terms])) OR ("restless legs syndrome")) OR ("tension-type headache"[MeSH Terms])) OR ("tension type headache")) OR ("temporomandibular joint disorders"[MeSH Terms])) OR ("temporomandibular joint disorders")) OR ("TMJ disorders")) AND (((("aerobic exercise") OR ("aerobic exercises")) OR ("Exercise, Aerobic")) OR ("Exercises, Aerobic"))

Risultati: 246 articoli.

Per effettuare la ricerca sul database PEDro è stata utilizzata una ricerca semplice dove sono stati selezionati i seguenti item:

- Termini liberi: aerobic* exercis*
- Subdiscipline: musculoskeletal
- Topic: chronic pain

Risultati: 183 articoli

Per il ricerca sul database Cochrane è stata utilizzata la seguente stringa:

fibromyalgia OR "fatigue syndrome, chronic" OR "chronic fatigue syndrome" OR "central nervous system sensitization" OR "central sensitization" OR "widespread chronic pain" OR "whiplash injuries" OR "whiplash injury" OR "Complex Regional Pain Syndromes" OR CRPS OR "Complex Regional Pain Syndrome" OR "restless legs syndrome" OR "tension type headache"

Risultati: 262 articoli.

2.4 Criteri di eleggibilità

2.4.1 Tipologia degli studi

Sono stati inclusi tutti gli RCT in cui sono stati specificati i metodi di randomizzazione, anche se il metodo è descritto in modo poco chiaro. Non sono stati imposti limiti circa l'anno di pubblicazione.

2.4.2 Tipologia dei partecipanti

Sono stati inclusi tutti gli studi con pazienti di età maggiore ai 18 anni.

Sono stati selezionati gli studi in cui i partecipanti sono stati valutati in base a diagnosi di: fibromialgia, sindrome da fatica cronica, sindrome delle gambe senza riposo, WAD, sindrome algoneurodistrofica (CPRS), disordini temporo-mandibolari, cefalea tensiva (TTH).

2.4.3 Tipologia di intervento

Sono stati esaminati tutti gli studi in cui il protocollo di esercizio aerobico era descritto secondo i parametri di durata, frequenza settimanale, tipologia di esercizio eseguito e durata dell'intervento. In particolare sono stati presi inclusi tutti gli studi con durata del follow up superiore o uguale di 6 settimane.

Sono stati inclusi tutti gli studi in cui l'esercizio aerobico è stato confrontato con altre tipologie di esercizio fisico e tutti gli studi in cui il gruppo di controllo effettuava tutto il protocollo riabilitativo meno l'esercizio aerobico.

Sono stati esclusi tutti gli studi in cui l'intervento comprendeva oltre l'esercizio aerobico altre tipologie di intervento (terapia fisica, varie tecniche di massaggio).

2.5 Outcome

Sono stati selezionati gli outcome dolore (pain) e disabilità (disability):

- Dolore: in questa revisione è stata valutata l'intensità del dolore tramite la raccolta dei dati fornita da Visual Analogue Scale (VAS), McGill Pain Index.
- Disabilità: sono stati considerati come misura di outcome sulla disabilità i questionari FIQ - FIQR. Questi questionari sono stati utilizzati prevalentemente per misurare lo stato di salute in pazienti affetti da fibromialgia, ma al suo interno viene misurato come i sintomi

legati alla fibromialgia possano influire sulle abilità del paziente. Per queste motivazioni sono state considerate come una misura di disabilità. In aggiunta sono stati considerati i questionari Pain Disability Index (PDI) e Headache Impact Test (HIT).

2.6 Criteri di esclusione

Sono stati esclusi tutti gli studi:

- differenti da Trial Clinici Randomizzati Controllati;
- articoli in lingua non inglese;
- con popolazione inferiore ai 18 anni;
- con popolazione differente a quella indicata nei criteri di inclusione;
- con intervento differente ad esercizio aerobico;
- con interventi in associazione all'esercizio aerobico nel gruppo sperimentale rispetto il gruppo di controllo;
- senza la valutazione dell'outcome dolore.

2.7 Processo di selezione degli studi

Sono stati scremati e selezionati gli articoli risultati dalla ricerca bibliografica secondo il seguente schema:

1. Sono stati eliminati i duplicati presenti nelle differenti banche dati;
2. sono stati eliminati, seguendo i criteri di inclusione ed esclusione, gli articoli non inerenti al quesito clinico leggendo il solo titolo;
3. sono stati letti ed esaminati gli abstract e, seguendo i criteri di inclusione ed esclusione sono stati eliminati gli articoli non inerenti al quesito clinico;
4. sono stati sottoposti a screening i full text e sono stati eliminati alcuni alcuni degli articoli;
5. gli articoli rimanenti sono stati sottoposti a sintesi qualitativa.

2.8 Estrazione dei dati

I dati estratti fanno riferimento alle caratteristiche dello studio (autore, anno di pubblicazione, disegno di studio), ai criteri di eleggibilità (in particolare ai criteri di inclusione ed esclusione), all'intervento effettuato (esercizio aerobico preso singolarmente o in associazione ad altri interventi) e all'eventuale controllo (un altro intervento a base di esercizio fisico, nessuna terapia o stesse terapie utilizzato nel gruppo sperimentale meno

l'esercizio aerobico), agli outcome utilizzati inerenti ai criteri di inclusione (dolore, disabilità, qualità del sonno, qualità della vita, stato di salute, funzionalità cardiorespiratoria, kinesiophobia, depressione, stato psicologico) e ai risultati.

2.9 Valutazione qualitativa degli studi

La valutazione qualitativa dei trial randomizzati controllati inclusi nello studio è stata effettuata tramite l'utilizzo della "PEDro Scale" versione italiana validata nel 2014.³⁰

Capitolo 3 - RISULTATI

3.1 Selezione degli studi e flowchart

Dall'integrazione delle ricerche sulle diverse banche dati sono risultati 692 studi che sono stati sottoposti a screening secondo i criteri elencati sopra. Sono stati esclusi tutti gli articoli non RCT utilizzando i filtri presenti e sono risultati 414 articoli. Successivamente gli articoli sono stati esclusi per motivazioni legate al disegno di studio, alla popolazione studiata, all'intervento, agli outcome utilizzati e alla durata del follow up. I 27 articoli rimanenti sono stati ulteriormente analizzati utilizzando la lettura del testo ove possibile reperire il testo completo.

Al termine del processo di selezione degli studi sono stati inclusi i seguenti 10 articoli, conformi ai criteri di inclusione precedentemente citati:

1. **Miguel Gómez-Hernández et al. (2019)** "Benefits of adding stretching to a moderate-intensity aerobic exercise programme in women with fibromyalgia: a randomized controlled trial"³¹
2. **Tugba Atan et al. (2020)** "Effectiveness of High-Intensity Interval Training vs Moderate-Intensity Continuous Training in Patients With Fibromyalgia: A Pilot Randomized Controlled Trial"³²
3. **Assis et al. (2006)** "A randomized controlled trial of deep water running: clinical effectiveness of aquatic exercise to treat fibromyalgia"³³
4. **Sevimli et al. (2015)** "The effects of aquatic, isometric strength-stretching and aerobic exercise on physical and psychological parameters of female patients with fibromyalgia syndrome"³⁴
5. **Wang et al. (2018)** "Effect of tai chi versus aerobic exercise for fibromyalgia: comparative effectiveness randomized controlled trial"³⁵
6. **Sertel et al. (2017)** "The effect of body awareness therapy and aerobic exercises on pain and quality of life in the patients with tension type headache"³⁶
7. **Duruturk et al. (2014)** "Is balance exercise training as effective as aerobic exercise training in fibromyalgia syndrome?"³⁷

8. **Sanudo et al. (2010)** “Aerobic exercise versus combined exercise therapy in women with fibromyalgia syndrome: a randomized controlled trial”³⁸
9. **Scachter et al. (2003)** “Effects of short versus long bouts of aerobic exercise in sedentary women with fibromyalgia: a randomized controlled trial”³⁹

Di questi studi, 8 hanno esaminato l’esercizio aerobico su pazienti con diagnosi di fibromialgia, 1 su pazienti con cefalea muscolo tensiva (TTH).

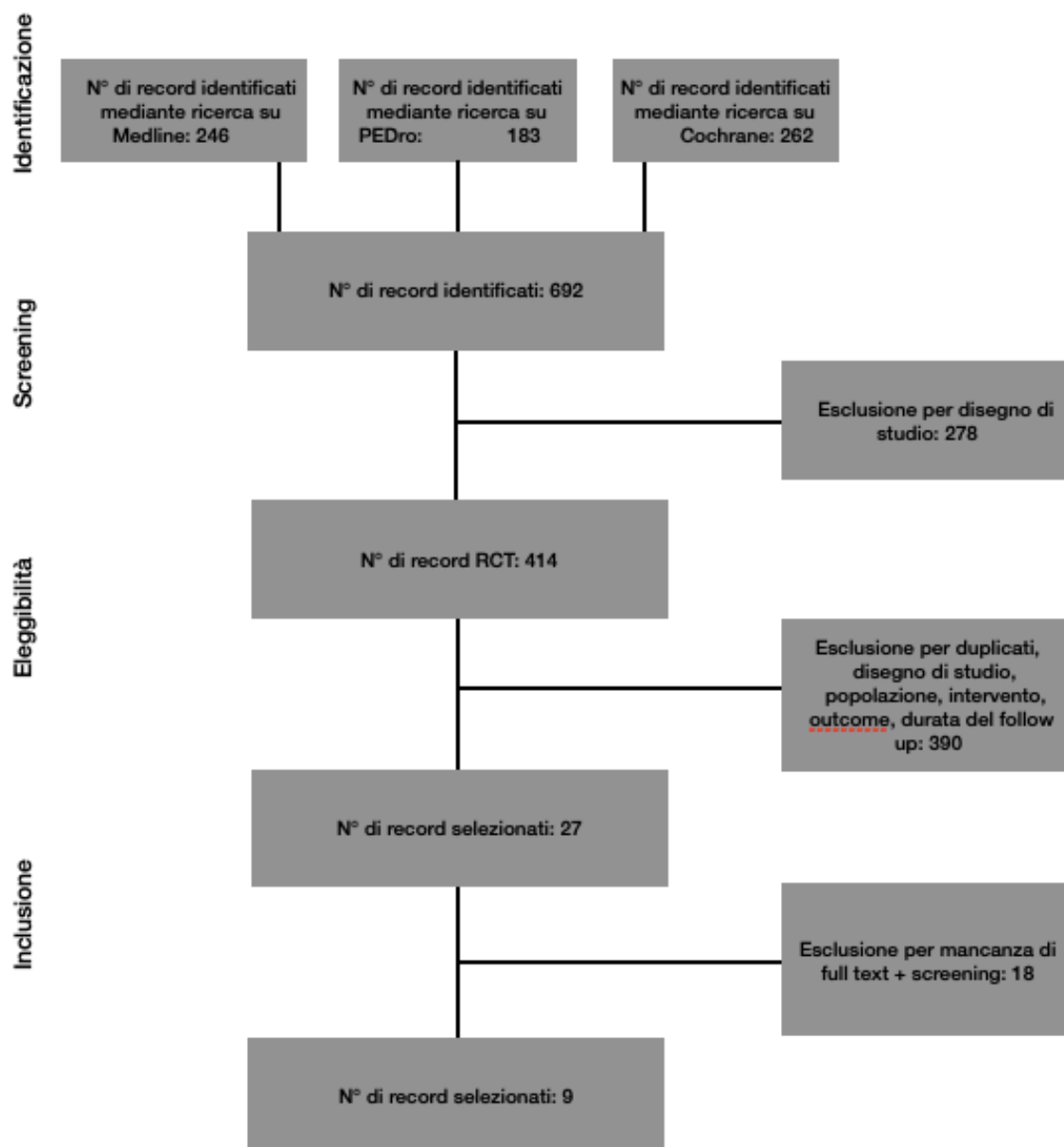


Tabella 1: Flowchart

3.2 Valutazione critica degli studi inclusi

In questo studio, per la valutazione metodologica degli RCTs inclusi, è stata utilizzata la scala PEDro della medesima organizzazione. La scala PEDro è stata rilasciata per l'ultima volta nel 1999 e tradotta in lingua italiana nel 2014.

Lo strumento si basa su undici item:

- nove (dall'item numero 2 al numero 9) si riferiscono alla validità interna dello studio;
- due item (i numeri 10 e 11) dovrebbero fornire informazioni statistiche sufficienti da rendere i risultati dello studio interpretabili;
- un item aggiuntivo (1), che non viene considerato per il calcolo del punteggio totale, si riferisce alla validità esterna, cioè alla generalizzazione o trasferimento dei risultati dello studio stesso alla popolazione generale.

Titolo	Punteggio PEDro
Miguel Gómez-Hernández 2019	7/10
Tugba Atan 2020	7/10
Assis 2006	8/10
Sevimli 2015	5/10
Wang 2018	6/10
Sertel 2017	5/10
Duruturk 2014	6/10
Sanudo 2010	6/10
Scachter 2003	5/10

Tabella 2

3.3 Sintesi degli studi inclusi

Gli RCTs inclusi nello studio sono stati sintetizzati nella tabella 3. Si è voluto mettere in evidenza gli aspetti principali di ogni studio, in modo tale da averne una visione più chiara e da renderne più efficiente il confronto.

All'interno della tabella 3, per ogni singolo studio, sono stati raccolti e indicati:

- Autore, anno di pubblicazione e disegno di studio;
- campione coinvolto (N.), suddivisione tra “intervention group” e “control group” più eventuali gruppi aggiuntivi, caratteristiche principali;
- intervento e controllo (specificando tipologia, posologia, intensità, durata dell'intervento ed eventuale progressione temporale di questi parametri);
- outcome, baseline e follow up
- risultati: sintesi dei principali risultati degli studi.

Autore, anno di pubblicazione e disegno di studio	Campione coinvolto e caratteristiche principali	Intervento e controllo	Outcome, baseline e follow-up	Risultati
Miguel Gómez-Hernández 2019	N.= 64 (32/32) Soggetti che rispettano i criteri di inclusione stilati dall'American College of Rheumatology 1990. Esclusi: soggetti che effettuano una regolare attività fisica, condizioni in cui l'attività fisica è sconsigliata e comorbidità importanti	CG: 3 sedute settimanali da 12 minuti di cyclette al 50-70% del HR _{max} . IG: stesso protocollo aerobico del CG + 45 minuti di stretching in una seduta settimanale per ogni grande muscolo del tronco e degli arti.	Dolore (VAS) Stato di salute e disabilità (FIQR) Qualità del sonno (PSQI - ESS) Baseline: prima dell'intervento Follow-up: 4 settimane, 12 settimane	Differenze statisticamente significative in entrambi i gruppi in tutti gli outcome valutati a 4 e a 12 settimane. Differenza staticamente significativa anche tra i gruppi a favore del gruppo sperimentale in tutti gli outcome. l'aderenza al trattamento è stata del 100%.

Autore, anno di pubblicazione e disegno di studio	Campione coinvolto e caratteristiche principali	Intervento e controllo	Outcome, baseline e follow-up	Risultati
Tugba Atan 2020	N.= 60 (20/20/20) Soggetti che rispettano i criteri di inclusione stilati dall'American College of Rheumatology 2016, donne e con età maggiore di 18 anni. Sono stati esclusi tutti i soggetti con comorbidità importanti.	CG: "usual care" IG(1-HIIT): 5 sedute settimanali per 6 settimane di 35 minuti ad una intensità compresa tra 50-90% HR _{max} + 15 minuti protocollo stretching e forza IG(2-MCIT): 5 sessioni settimanali per un totale di 6 settimane da 55 minuti ad una intensità compresa tra 50-70% HR _{max} + 15 minuti protocollo stretching e forza	Stato di salute e disabilità (FIQR) Dolore (VAS) Qualità della vita (SF-36) Funzionalità cardiorespiratorie (CPET) Parametri corporei Baseline: prima dell'intervento Follow-up: 6 settimane	In entrambi i gruppi di intervento sono state trovate differenze statisticamente significative rispetto al gruppo di controllo per tutte le variabili valutate. Non è stata trovata alcun miglioramento statisticamente significativo tra i gruppi di intervento per tutti gli outcome. L'aderenza al trattamento è stata del 98,6% nel gruppo HIIT, 95,5% MICT.
Assis 2006	N.= 60(30/30) Soggetti che rispettano i criteri di inclusione stilati dall'American College of Rheumatology 1990, con età maggiore di 18 anni che non ha cambiato somministrazioni farmacologiche nelle 4 settimane precedenti. Sono stati esclusi tutti i soggetti con BMI>40, comorbidità importanti, soggetti che effettuano attività fisica in modo regolare nelle 6 settimane precedenti	IG (1-DWR): 3 sedute settimanali da 60 minuti per 15 settimane. Non è stata descritta l'intensità dell'esercizio. IG(2-LBE): 3 sedute settimanali da 60 minuti per 15 settimane. Non è stata descritta l'intensità dell'esercizio.	Dolore (VAS) Risposta alla terapia (PGART - SF-36) Depressione (BDI) Stato di salute e disabilità (FIQR) Baseline: prima dell'intervento Follow-up: 8 settimane, 15 settimane	Miglioramento statisticamente significativo nel gruppo DWR sullo stato di salute (FIQR) nei confronti del gruppo LBE. Entrambi i gruppi hanno avuto un miglioramento statisticamente significativo rispetto alla baseline. Tutti i restanti outcome hanno avuto risultati significativi (P < 0,05) rispetto alla baseline su tutti gli outcome clinici raccolti. L'aderenza al trattamento è stata del 100%.

Autore, anno di pubblicazione e disegno di studio	Campione coinvolto e caratteristiche principali	Intervento e controllo	Outcome, baseline e follow-up	Risultati
Sevimli 2015	N.= 75 (25/25/25) Soggetti che rispettano i criteri di inclusione stilati dall'American College of Rheumatology, con età compresa tra 18 e 50 anni. Sono stati esclusi tutti i soggetti in menopausa, comorbidità importanti.	IG (1-ISSEP): programma domiciliare di forza isometrica e stretching per 15 minuti al giorno. IG (2-AEP): esercizio aerobico in palestra 2 volte a settimana di durata 40 minuti nel primo mese, 45 minuti nel secondo mese e 50 minuti nel terzo mese con intensità 60-80% HR _{max} . IG (3-AAEP): esercizi aerobici in acqua con posologia uguale al gruppo AEP.	Dolore (VAS) Stato di salute e disabilità (FIQ) Capacità di esercizio fisico (6MWT) Qualità della vita (SF-36) Depressione (BDI) Baseline: prima dell'intervento Follow-up: 12 settimane	il dolore e lo stato di salute siano migliorati in modo statisticamente significativo nel gruppo AEP e AAEP se confrontato con il gruppo ISSEP. VAS e BDI mostrano miglioramenti significativi in tutti i gruppi, FIQ, 6MWT, SF-36 non hanno mostrato miglioramenti statisticamente significativi nel gruppo ISSEP, evidenziati invece tra i dati raccolti pre e post test nei gruppi AEP e AAEP. La qualità della vita ha avuto risultati migliori nel gruppo AAEP per le componenti mentali e nel gruppo AEP per le componenti fisiche. Il gruppo AAEP ha evidenziato miglioramenti statisticamente migliori rispetto il gruppo AEP e ISSEP.
Wang 2018	N.= 226 (75/39/37/39/36) Soggetti che rispettano i criteri di inclusione stilati dall'American College of Rheumatology 1990 con età maggiore di 21 anni. Sono stati esclusi tutti i soggetti che nei 6 mesi precedenti hanno avuto severe condizioni mediche, gravidanza, condizioni mentali stabili e che non parlano inglese.	IG (1): programma aerobico coreografato di 60 minuti, 2 volte a settimana per 24 settimane con intensità 50-60% HR _{max} . IG (2-3-4-5): Programma di tai-chi registrato rispettivamente I) 1 seduta settimanale per 12 settimane II) 2 sedute settimanali per 12 settimane III) 1 seduta settimanale per 24 settimane IV) 2 sedute settimanali per 24 settimane di durata 60 minuti. La sessione è stata eseguita a domicilio seguendo le indicazioni di un terapeuta formato su video.	Stato di salute e disabilità (FIQR) Dolore (VAS) Depressione (HADS - BDI) Qualità del sonno (PSQI) Qualità della vita (SF-36) Baseline: prima dell'intervento Follow-up: settimana 12, settimana 24 e settimana 52	Miglioramento di tutti gli outcome valutati in tutti i gruppi di trattamento e a tutti i follow-up. A 24 settimane il gruppo che ha svolto esercizio tai-chi hanno avuto risultati clinici migliori rispetto al gruppo di esercizio aerobico riguardo la FIQR, ma i risultati diventano sovrapponibili al follow-up della settimana numero 52. L'aderenza al trattamento a 52 settimane è stata del 75%

Autore, anno di pubblicazione e disegno di studio	Campione coinvolto e caratteristiche principali	Intervento e controllo	Outcome, baseline e follow-up	Risultati
Sertel 2017	N.= 60 (20/20/20) Soggetti che desiderano partecipare allo studio, di età compresa tra 18 e 55 anni di età, diagnosi di cefalea tension-type, con solo dolore cefalico e compreso tra VAS 4-7, senza problemi di comunicazione. Esclusi: soggetti dove il dolore migliora spontaneamente, con comorbidità importanti, che attuano trattamenti oncologici o psichiatrici, che abusano di alcool o droghe.	IG (1-BAT): 3 sedute settimanali da 60 minuti per 6 settimane di BAT comprendente rilassamento, esercizio e massaggio. IG (2): 3 sedute settimanali da 30 minuti ad intensità progressiva, sotto la soglia 65-70% HR _{max} . Le sedute sono state accompagnate da musica. CG: "no application practiced"	Dolore (VAS) Disabilità (PDI - HIT) Qualità della vita (SF-36) Baseline: prima dell'intervento Follow-up: 6 settimane	Miglioramento statisticamente significativo negli outcome VAS, PDI e HIT in entrambi i gruppi di intervento. Non sono stati osservati miglioramenti riguardo al numero di giorni di dolore nei pazienti con dolore da moderato a severo in nessuno dei tre gruppi. Nel gruppo che ha eseguito esercizio aerobico è stato notato un uso di medicinali significativamente basso. L'aderenza al trattamento è stata del 96,6%
Duruturk 2014	N.= 33 (17/16) Soggetti che rispettano i criteri di inclusione stilati dall'American College of Rheumatology 1990 con età maggiore di 18 anni. Esclusi: soggetti con comorbidità importanti che limitano l'attività fisica, gravidanza, problemi mentali e abuso di farmaci.	IG (1): 3 sessioni settimanali da 20-45 minuti per 6 settimane di esercizio aerobico su treadmill ad intensità 60-75% HR _{max} e ricalibrato in base al RPE riferito dal paziente in modo che fosse compreso tra 4 e 7. IG (2): 3 sessioni settimanali da 20-30 minuti per 6 settimane di esercizio sull'equilibrio sulla stessa piattaforma utilizzata per registrare i dati relativi all'equilibrio nelle misure di outcome. Durante l'allenamento un computer forniva esercizi tramite biofeedback con l'obiettivo di spostare il centro di gravità del soggetto.	Stato di salute e disabilità (FIQ) Dolore (VAS - myalgic score) Resistenza all'esercizio fisico (RPE) Equilibrio (TUG - TIBS - ST - WDI) Baseline: prima dell'intervento Follow-up: 6 settimane	Differenze statisticamente significative nell'intensità del dolore a riposo e durante l'attività, nello numero di siti dolorosi (myalgic score), nello stato di salute e nell'equilibrio in entrambi i gruppi. Non sono state invece evidenziate differenze tra i gruppi. La resistenza all'esercizio fisico è migliorata nel gruppo di esercizio aerobico. L'equilibrio registrato sulla piattaforma TIBS ha avuto un risultato statisticamente significativo nel secondo gruppo in confronto al primo, che non ha rilevato sostanziali cambiamenti. Aderenza al trattamento pari al 79%.

Autore, anno di pubblicazione e disegno di studio	Campione coinvolto e caratteristiche principali	Intervento e controllo	Outcome, baseline e follow-up	Risultati
Sanudo 2010	N.= 64 (22/21/21) Soggetti che rispettano i criteri di inclusione stilati dall'American College of Rheumatology 1990. Esclusi: tutti i soggetti con patologie respiratorie o cardiache limitano la partecipazione all'attività fisica.	IG (1): esercizio aerobico 2 volte a settimana per 45-60 minuti di durata con intensità al 60-80% HR _{max} . IG (2): due sessioni di allenamento settimanali di esercizio aerobico misto a forza muscolare e flessibilità di durata 55 minuti al 65-70% HR _{max} . CG: "usual drug care for fibromyalgia"	Stato di salute e disabilità (FIQ) Depressione (BDI) Qualità della vita (SF-36) Capacità aerobico (6MWT) Baseline: prima dell'intervento Follow-up: 24 settimane	Differenze in entrambi i gruppi di intervento in tutte le misure di outcome, tranne per la capacità aerobica che non è migliorata in entrambi i gruppi di intervento.
Scachter 2003	N.= 143 (36/56/51)	I gruppi di intervento hanno eseguito un programma di esercizio aerobico a bassa-media intensità (45-75% HR _{max}) con carichi progressivi. Le sedute erano videoregistrate. IG (1-SBE): 2 sessioni giornaliere separate da almeno 4 ore. Nella prima settimana le sessioni avevano durata di 5 minuti, alla settimana 9 sono stati incrementati a 15 minuti e sono stati mantenuti fino alla fine dello studio. IG (2-LBE): una sessione giornaliera a partire da 10 minuti nella prima settimana fino a progredire a 30 minuti nella settimana 9 e mantenuta fino a fine studio. CG: non ha effettuato trattamenti ed è stato richiesto di condurre una vita sedentaria partecipando ad eventi mensili in cui sono state condivise le proprie esperienze sulla fibromialgia.	Stato di salute e disabilità (FIQ) Fattori psicologici (AIMS2- CPSS) Dolore (body pain diagram) Baseline: prima dell'intervento Follow-up: settimana 8, settimana 16	I risultati dell'analisi "intention-to-treat" non ha evidenziato differenze statisticamente significative in nessun outcome in qualsiasi confronto tra gruppi. Il gruppo LBE ha avuto miglioramenti statisticamente significativi al termine dello studio nei fattori psicologici e nella severità della malattia. Nell'analisi secondaria chiamata "Efficacy Analysis" sono state evidenziate differenze nel gruppo di controllo e nel gruppo LBE nella severità della malattia, nei fattori psicologici e nell'autoefficacia dalla malattia a 8 settimane. A 16 settimane il gruppo SBE ha mostrato miglioramenti statisticamente significativi sull'autoefficacia rispetto al gruppo controllo. Non sono evidenziate differenze tra i gruppi di intervento.

Tabella 3: Sintesi dei risultati

3.4 Analisi dei risultati

Gli studi selezionati hanno utilizzato criteri di inclusione ed esclusione simili. I soggetti selezionati negli studi condotti su fibromialgia includevano tutti i criteri descritti da ACR (American College of Rheumatology) descritti nell'anno 1990, 2010 e 2016. I pazienti hanno età compresa tra 18 e 60 anni e non hanno familiarità con l'esercizio fisico. Sono stati esclusi tutti i soggetti con comorbidità importanti quali importanti problemi cardiovascolari, psichiatrici, polmonari, del tessuto connettivo, artrite reumatoide, ipertensione instabile, problemi muscoloscheletrici che limitano l'aderenza all'esercizio fisico, gravidanza. Uno studio è stato condotto su soggetti affetti da cefalea muscolo-tensiva (TTH). In questo studio sono stati inclusi soggetti di età compresa tra i 18 e 55 anni, con VAS compresa tra 4 e 7 e con diagnosi di cefalea TTH, sono stati esclusi pazienti con patologie cardiovascolari, oncologiche, ortopediche, psichiatriche, soggetti in gravidanza e inabili alla comunicazione.

Lo studio di Miguel Gómez-Hernández et al. analizza l'aggiunta di stretching ad un esercizio aerobico in pazienti con fibromialgia.

Tutti i pazienti hanno effettuato un programma aerobico utilizzando una cyclette. Sono state somministrate 3 sedute di 12 minuti settimanali per 12 settimane. In ogni sessione sono stati effettuati 2 minuti di riscaldamento e 10 minuti di esercizio ad intensità moderata. L'intensità è stata mantenuta tra il 50% e il 70% della massima frequenza cardiaca. L'intensità è stata calcolata in base all'età del singolo soggetto. Al gruppo sperimentale sono stati somministrati in aggiunta 45 minuti di stretching settimanali, sempre per 12 settimane, mentre i soggetti all'interno del gruppo di controllo hanno effettuato solamente il programma aerobico stazionario. Ogni sessione consiste in 3 ripetizioni da 10 secondi per ogni muscolo del tronco e due sessioni da 10 secondi per ogni muscolo degli arti superiori ed inferiori. Tutti gli esercizi erano intervallati da 10 secondi di pausa. Non è stata prevista una progressione di carico in questo protocollo. Dolore (VAS), stato di salute e disabilità (FIQR) e qualità del sonno (PSQI - ESS) sono stati somministrati prima della randomizzazione (baseline), a 4 settimane e a 12 settimane (follow-up).

I risultati mostrano differenze statisticamente significative in entrambi i gruppi in tutti gli outcome valutati a 4 e a 12 settimane. Viene evidenziata inoltre una differenza staticamente significativa anche tra i gruppi a favore del gruppo sperimentale in tutti gli

outcome. I risultati sostengono che l'aggiunta di una seduta settimanale di 45 minuti di stretching al protocollo di esercizi aerobici in pazienti con fibromialgia migliori la qualità del sonno, l'impatto della fibromialgia sulla qualità di vita e riduca il dolore sia a breve termine (4 settimane) che a medio termine (12 settimane). Per ovviare la bassa aderenza al trattamento, tipica in pazienti con sensibilizzazione centrale, gli autori hanno deciso di diminuire l'intervento attraverso le variabili tempo e intensità. In questo studio l'aderenza al trattamento è stata del 100%.

Lo studio di Tugba Atan et al. Mette a confronto un programma aerobico ad alta intensità (HIIT) con un programma aerobico a bassa intensità (MICT) in pazienti affetti da fibromialgia.

Tutti i soggetti sono stati sottoposti alla baseline ad un test computerizzato su cicloergometro per calcolare la massima frequenza cardiaca di ogni singolo soggetto. Al primo gruppo di intervento (HIIT) è stato somministrato un programma di 5 sedute settimanali per 6 settimane. Ogni seduta consisteva in 5 minuti di riscaldamento al 50% della massima HR (heart rate), seguito da 4 serie di 4 minuti in un range compreso tra 80-95% della massima HR, intervallate da 3 serie da 3 minuti al 70% della massima HR. Al termine è stato effettuato un periodo di 5 minuti di defaticamento al 50% del picco di HR, il programma di esercizi HIIT ha avuto durata complessiva di 35 minuti.

Il secondo gruppo di intervento (MICT) ha eseguito 5 sessioni settimanali per un totale di 6 settimane. Ogni seduta era composta da 5 minuti di riscaldamento al 50% del picco HR, successivamente sono stati somministrati da 45 minuti di attività continua al 65-70% della massima HR. La seduta è terminata con 5 minuti di defaticamento al 50% del picco HR, per un totale di 55 minuti di attività. Sia il gruppo HIIT che il gruppo MICT ha eseguito dopo ogni sessione 15 minuti di un protocollo standardizzato di forza e stretching. Gli esercizi di forza avevano durata di 10 minuti con focus su spalle, bicipiti, flessori ed estensori di anca ed estensori di ginocchio. Sono stati utilizzati pesi da 1-3 kg con 8-10 ripetizioni per gruppo muscolare. Lo stretching è stato eseguito con 4-5 ripetizioni per ogni gruppo muscolare da 20-30 secondi. Il gruppo di controllo non ha effettuato terapie.

Sono stati raccolti i dati relativi allo stato di salute e disabilità (FIQR), alla qualità della vita (SF-36), al dolore (VAS), alla funzionalità cardiaca (CPET) e dati relativi alla composizione corporea (peso, BMI, % muscolare e % di adipe). I dati sono stati raccolti alla baseline e dopo 6 settimane di trattamento. Non sono stati osservati effetti avversi. 5 partecipanti su

60 non hanno completato lo studio: uno nel gruppo HIIT, uno nel gruppo MICT e tre nel gruppo controllo. L'aderenza al trattamento è stata del 98,6% nel gruppo HIIT, 95,5% MICT.

In entrambi i gruppi di intervento sono state trovate differenze statisticamente significative rispetto al gruppo di controllo per tutte le variabili valutate. Non è stata trovata alcun miglioramento statisticamente significativo tra i gruppi di intervento per tutti gli outcome. Sono stati osservati miglioramenti nella composizione corporea nei soggetti del gruppo MICT dopo 6 settimane di intervento.

Gli autori affermano che i risultati dello studio rafforzano l'idea che i pazienti affetti da fibromialgia dovrebbero eseguire un programma di esercizio aerobico di moderata - alta intensità in aggiunta ad esercizi di forza e di allungamento muscolare. Per migliorare i sintomi della patologia. L'aderenza al trattamento è maggiore rispetto alla media (84%) indicata in letteratura⁴⁰⁻⁴¹.

Lo studio di Assis et al. mette a confronto l'efficacia dell'esercizio aerobico effettuato in acqua (28-31°) e su terra in pazienti affetti da fibromialgia.

Entrambi i gruppi, esercizio in acqua (DWR) e su terra (LBE), hanno effettuato sedute da 60 minuti, 3 volte a settimana per 15 settimane. Le sessioni erano composte da 10 minuti di riscaldamento con esercizi generici di allungamento muscolare, 40 minuti di esercizio aerobico e 10 minuti di defaticamento con esercizi di rilassamento muscolare. L'intensità è stata prescritta e monitorata, ma non viene descritta la metodologia di applicazione. In caso di dolore l'intensità del trattamento è stata abbassata, ma la durata è stata mantenuta come da protocollo.

Gli outcome clinici raccolti sono relativi al dolore (VAS), alla valutazione globale della risposta alla terapia (PGART), della qualità di vita (SF-36), alla depressione (BDI) ed allo stato di salute e disabilità (FIQR). Sono stati raccolti anche outcome fisici quali la VO₂, picco HR e soglia anaerobica. I dati sono stati raccolti alla baseline, a 8 e 15 settimane.

Sono stati registrati 10 casi di effetti avversi nel gruppo DWR e 16 nel gruppo LBE. Nello studio viene tollerata una temporanea diminuzione dell'intensità dell'intervento in caso di dolore. Tutti i pazienti hanno portato a termine lo studio. Non viene specificata la metodologia di gestione riguardo questa problematica.

I risultati evidenziano un miglioramento statisticamente significativo nel gruppo DWR sullo stato di salute e disabilità (FIQR) nei confronti del gruppo LBE. Entrambi i gruppi hanno

avuto un miglioramento statisticamente significativo rispetto alla baseline. Tutti i restanti outcome hanno avuto risultati significativi ($P < 0,05$) rispetto alla baseline su tutti gli outcome clinici raccolti. È stato osservato come la VAS abbia un risultato significativo su 2 soggetti su 3 in entrambi i gruppi. Risultati analoghi per gli outcome fisici fatta eccezione per la soglia anaerobica, migliorata significativamente nel gruppo LBE rispetto al gruppo DWR.

Gli autori sostengono come la tolleranza ad una diminuzione temporanea dell'intensità dell'esercizio in caso di effetto avverso sia fondamentale per poter portare a termine un programma di esercizio aerobico su pazienti con fibromialgia. Sottolineano alcuni principi da seguire quali: minimizzare il trauma muscolare e gli effetti della sensibilizzazione centrale, evitare repentini aumenti di dolore (arousal), aumentare l'indipendenza del paziente e soggettivare l'intensità dell'esercizio.

Affermano che l'esercizio aerobico in una piscina ($28-31^{\circ}$) ha gli stessi effetti di un programma di esercizi aerobico effettuato su terreno in pazienti con fibromialgia. Sugeriscono come l'esercizio in acqua possa essere una valida alternativa in pazienti con comorbidità che peggiorano all'eccessivo carico come artrosi di anca e ginocchio e su pazienti che possano performare in modo efficiente esercizi in acqua. È possibile tenere in considerazione anche la preferenza del paziente visti i risultati sovrapponibili dei due gruppi.

Lo studio di Sevimli et al. confronta gli effetti di un programma di 12 settimane di esercizi in acqua, esercizi aerobici ed esercizi domiciliari di forza e stretching sui parametri fisici e psicologici in pazienti con fibromialgia.

Il primo gruppo (ISSEP) ha effettuato un programma domiciliare di forza isometrica e stretching per 15 minuti al giorno. Nel primo mese sono stati eseguite 3 serie ad intensità crescente da bassa a moderata alternate da 30 secondi di pausa. Nel secondo mese erano 4 serie da 30 secondi ad alta intensità con 30 secondi di riposo dopo 3 minuti di riscaldamento a bassa intensità. Nel terzo mese è stato ridotto il riposo tra le serie a 10 secondi e le serie sono passate da 4 a 5. Il secondo gruppo (AEP) ha eseguito esercizio aerobico in palestra 2 volte a settimana. Il terzo gruppo (AAEP) ha effettuato esercizi aerobici in acqua 2 volte a settimana. Nei gruppi AEP e AAEP durata delle sedute era di 40 minuti nel primo mese, 45 minuti nel secondo mese e 50 minuti nel terzo mese. L'intensità dell'esercizio è stato regolato e monitorato nei gruppi AEP e AAEP. L'intensità

prescritta è stata determinata tramite il metodo Karvonen, ovvero mantenere la frequenza cardiaca tra il 60% e l'80% della massima HR. Tutti i soggetti hanno completato lo studio ed eseguito tutte le sedute.

L'outcome primario dello studio è il dolore (VAS). Gli outcome secondari sono lo stato di salute e disabilità (FIQR), resistenza (6MWT), qualità della vita (SF-36) e depressione (BDI). I dati sono stati raccolti alla baseline e dopo le 12 settimane di trattamento.

I risultati evidenziando come il dolore, la disabilità e lo stato di salute siano migliorati in modo statisticamente significativo nel gruppo AEP e AAEP se confrontato con il gruppo ISSEP. VAS e BDI mostrano miglioramenti significativi in tutti i gruppi, FIQR, 6MWT, SF-36 non hanno mostrato miglioramenti statisticamente significativi nel gruppo ISSEP, evidenziati invece tra i dati raccolti pre e post test nei gruppi AEP e AAEP. La qualità della vita ha avuto risultati migliori nel gruppo AAEP per le componenti mentali e nel gruppo AEP per le componenti fisiche. Il gruppo AAEP ha evidenziato miglioramenti statisticamente migliori rispetto al gruppo AEP e ISSEP.

Gli autori affermano come il gruppo di esercizio aerobico in acqua (AAEP) e il gruppo in palestra (AEP) sono metodi efficaci nel trattamento della fibromialgia. Sostengono come l'esercizio in acqua sia significativamente migliore rispetto ad esercizi eseguiti in palestra o autonomamente a domicilio con esercizi di forza e stretching. Ipotezzano come la superiorità dell'esercizio in acqua possa derivare dall'assenza di stress sulle articolazioni.

Lo studio di Wang et al. vuole verificare l'efficacia del tai-chi comparato all'esercizio aerobico in pazienti affetti da fibromialgia e verificare il dosaggio e la durata migliori.

Cinque gruppi hanno ricevuto informazioni in merito all'importanza dell'attività fisica nella fibromialgia e della pratica domiciliare. I pazienti sono stati incoraggiati ad eseguire almeno 30 minuti di esercizio aerobico o tai-chi nella loro routine giornaliera. È stato richiesto anche di continuare gli esercizi dopo le 12 o le 24 settimane di intervento per tutta la durata dello studio, ovvero 52 settimane. Sono state effettuate chiamate mensili per incoraggiare l'aderenza al trattamento domiciliare. Ogni sessione di tai-chi aveva durata di 60 minuti, una o due volte a settimana, per 12 o 24 settimane. Gli esercizi sono stati registrati e consegnati ai soggetti all'interno dei gruppi relativi al tai-chi. I 4 gruppi che hanno svolto tai-chi hanno eseguito rispettivamente: I) 1 seduta settimanale per 12 settimane II) 2 sedute settimanali per 12 settimane III) 1 seduta settimanale per 24 settimane IV) 2 sedute settimanali per 24 settimane. Il gruppo a cui è stato somministrato

esercizio aerobico si è sottoposto a sessioni di 60 minuti, due volte a settimana per 24 settimane. I soggetti hanno eseguito in sequenza: riscaldamento attivo con esercizi a bassa intensità e stretching dinamico, programma aerobico coreografato da intensità bassa a media intensità, un defaticamento con movimenti a bassa intensità, stretching statico e dinamico. Durante tutta la durata della seduta gli istruttori hanno monitorato l'accuratezza della tecnica degli esercizi e si sono assicurati dello stato dei soggetti per minimizzare gli effetti avversi. Sono state monitorate frequenza cardiaca e RPE (rate of perceived exertion). Dopo la prima settimana i partecipanti hanno completato 15 minuti di riscaldamento, 20 minuti di esercizio aerobico al 50-60% del picco HR e 25 minuti di defaticamento. I pazienti sono stati forniti di materiale stampato con gli esercizi principali, la tecnica, le precauzioni e spiegazioni sull'effetto degli esercizi nella fibromialgia per continuare il programma autonomamente nel proprio domicilio. Tra la settimana 10 e la settimana 12 la durata dell'esercizio aerobico è aumentata a 40 minuti al 60-70% del picco HR. I partecipanti sono stati istruiti nel camminare quotidianamente e di incrementare il tempo di camminata fino a raggiungere i 30 minuti al giorno di esercizio.

L'outcome primario dello studio è lo stato di salute e disabilità (FIQR) ed è stata raccolta alla baseline e al termine della settimana 24. Gli outcome secondari raccolti fanno riferimento a dolore (VAS) ansia e depressione (HADS-BDI), qualità del sonno (PSQI), qualità della vita (SF-36). La raccolta degli outcome secondari è avvenuta alla baseline e alle settimane numero 12, 24, 52.

Sono stati calcolati e paragonati gli outcome dalla baseline alle settimane 12, 24 e 52 con focus su confronti predefiniti: esercizio aerobico e la media dei 4 gruppi di tai-chi e tra il gruppo che ha svolto due sedute settimanali di tai-chi e il gruppo di esercizio aerobico.

I risultati mostrano un miglioramento di tutti gli outcome valutati in tutti i gruppi di trattamento e a tutti i follow-up. A 24 settimane il gruppo che ha svolto esercizio tai-chi hanno avuto risultati clinici migliori rispetto al gruppo di esercizio aerobico riguardo la FIQR, ma i risultati diventano sovrapponibili al follow-up della settimana numero 52.

In questo studio è stato osservato una aderenza al trattamento molto scarsa. L'aderenza al trattamento a 52 settimane è stata del 75%. Gli autori sostengono che i soggetti persi ai vari follow-up avessero caratteristiche di bassa aspettativa riguardo al trattamento e risultati peggiori agli outcome alla baseline.

Lo studio di Sertel et al. confronta l'effetto del trattamento Body Awareness Therapy (BAT) e l'esercizio aerobico sul dolore e la qualità di vita in pazienti con cefalea muscolo-tensiva (TTH).

Lo studio ha suddiviso 60 soggetti in 3 gruppi che hanno svolto rispettivamente il trattamento BAT, esercizio aerobico e controllo. I due gruppi di intervento sono stati a loro volta suddivisi in due gruppi da 10 soggetti per permettere un maggior controllo del protocollo. Il primo gruppo ha eseguito 3 sedute di BAT (rilassamento, mobilità e massaggio) di 60 minuti a settimana per 6 settimane. Il secondo gruppo ha svolto 5 minuti di riscaldamento, 30 minuti di esercizio aerobico e 5 minuti di defaticamento. Il secondo gruppo ha effettuato sedute di esercizio aerobico accompagnato da musica ed è stato eseguito tramite un ballo coordinato. Il tempo, 30 minuti, dell'esercizio è stato aumentato progressivamente, ma non viene indicato come. L'intensità dell'esercizio è stata mantenuta sotto la soglia submassimale, 65-70% del picco HR, e monitorata tramite l'utilizzo di RPE. Il gruppo di controllo non ha effettuato trattamenti.

Gli outcome valutati sono stati dolore (VAS - diario delle cefalee), disabilità (PDI-HIT) e qualità della vita (SF-36).

L'aderenza al trattamento è stata del 96,6%, gli individui che non hanno completato lo studio erano stati allocati nel gruppo di intervento dell'esercizio aerobico.

I risultati evidenziano un miglioramento statisticamente significativo negli outcome VAS, PDI e HIT in entrambi i gruppi di intervento. Il gruppo di controllo non ha avuto miglioramenti rilevati dalla statistica. Non sono stati osservati miglioramenti riguardo al numero di giorni di dolore nei pazienti con dolore da moderato a severo in nessuno dei tre gruppi. Nel gruppo che ha eseguito esercizio aerobico è stato notato un uso di medicinali significativamente basso.

Gli autori sostengono come in pazienti con cefalea TTH sia necessario effettuare un trattamento in modalità attiva. L'utilizzo di un trattamento BAT, come per un trattamento di esercizio aerobico, permette di diminuire la frequenza di dolore, l'intensità e la durata del dolore, l'uso di medicinali, la disabilità legata al dolore e la qualità della vita. Il paziente deve essere incoraggiato a non avere uno stile di vita inattivo, ma a compiere attività quali camminare, correre, ciclismo.

Nello studio di Dutururk et al. l'obiettivo è comparare gli effetti dell'esercizio aerobico e di un protocollo di esercizio basato sull'equilibrio su alcuni outcome quali intensità del dolore, la qualità della vita, la capacità di esercizio e l'equilibrio in pazienti affetti da fibromialgia.

I soggetti sono stati suddivisi in due gruppi: il primo gruppo ha effettuato un protocollo di esercizio aerobico e il secondo un protocollo di esercizi incentrati sull'equilibrio. Il gruppo relativo all'esercizio aerobico ha effettuato 3 sessioni settimanali da 20-45 minuti per 6 settimane. I soggetti hanno utilizzato un treadmill per effettuare il programma, questo è stato composto da: 5 minuti di riscaldamento, 5 minuti di defaticamento finale che precedevano e seguivano il lavoro aerobico. I soggetti non hanno superato il 60-75% del loro massimo HR (calcolato come $220 - \text{età del soggetto}$) e ricalibrato in base alla RPE riferita dal paziente in modo tale che fosse compresa tra 4 e 7. I soggetti del secondo gruppo hanno effettuato 3 sessioni settimanali da 20-30 minuti per 6 settimane di esercizio sull'equilibrio. Il secondo gruppo ha effettuato l'allenamento sulla stessa piattaforma utilizzata per registrare i dati relativi all'equilibrio nelle misure di outcome. Durante l'allenamento un computer forniva esercizi tramite biofeedback con l'obiettivo di spostare il centro di gravità del soggetto.

Sono stati esaminati gli outcome relativi a dolore (VAS - myalgic score), resistenza all'esercizio fisico (RPE), equilibrio (TUG - TIBS - ST - WDI) e stato di salute e disabilità (FIQR). I dati sono stati raccolti alla baseline e immediatamente dopo le 6 settimane di intervento.

7 soggetti non hanno completato lo studio, ottenendo una aderenza al trattamento pari al 79%.

Dopo 6 settimane di intervento sono state trovate differenze statisticamente significative nell'intensità del dolore a riposo e durante l'attività, nello numero di siti dolorosi (myalgic score), nello stato di salute, disabilità e nell'equilibrio in entrambi i gruppi. Non sono state invece evidenziate differenze tra i gruppi. La resistenza all'esercizio fisico è migliorata nel gruppo di esercizio aerobico. L'equilibrio registrato sulla piattaforma TIBS ha avuto un risultato statisticamente significativo nel secondo gruppo in confronto al primo, che non ha rilevato sostanziali cambiamenti.

Gli autori affermano che la scoperta più importante di questo trial è l'equivalenza nell'efficacia di un programma di equilibrio e di un programma di esercizio aerobico su pazienti affetti da fibromialgia nel dolore, migliorare la capacità di effettuare esercizi e nella qualità della vita. L'esercizio aerobico ha risultati maggiori nei parametri relativi al dolore e

funzioni fisiche, outcome primario di questo studio. Gli autori sostengono comunque che un programma di esercizio basato sull'equilibrio possa considerarsi una valida alternativa nel trattamento della fibromialgia.

Nello studio di Sañudo et al. sono stati investigati gli effetti di un programma di esercizio aerobico supervisionato e di un programma combinato di esercizio aerobico supervisionato, forza muscolare e flessibilità nei pazienti con fibromialgia.

64 pazienti donne sono state assegnate a 3 gruppi: 2 gruppi di intervento e 1 gruppo di controllo con cure standard. Il primo gruppo ha effettuato un programma di esercizio aerobico 2 volte a settimana per 45-60 minuti di durata. Ogni sessione ha compreso 10 minuti di riscaldamento (camminate lente, movimenti semplici) 15-20 minuti di esercizio al 60-65% della massima HR (calcolata $220 - \text{età del soggetto}$) includendo esercizi degli arti e jogging, 15 minuti di lavoro ad intervalli (6 esercizi da 90 secondi e riposo di 60 secondi) al 75-80% del HR massimo utilizzando balli e jogging e 5-10 minuti di defaticamento con esercizi simili alla fase di riscaldamento. Il secondo gruppo ha eseguito due sessioni di allenamento settimanali di esercizio aerobico misto a forza muscolare e flessibilità. Ogni allenamento è stato composto da 10 minuti di riscaldamento, 10-15 minuti di esercizio aerobico al 65-70% della massima HR, 15-20 minuti di esercizi di forza muscolare (8-10 ripetizioni per 8 gruppi muscolari differenti con peso massimo di 3 kg) e 10 minuti di esercizi di flessibilità (3 ripetizioni da 30 secondi di 8-9 esercizi). Gli esercizi di forza e flessibilità sono stati concentrati nelle aree di dolore riferite dai soggetti. Il gruppo di controllo ha ricevuto un trattamento farmacologico tipico della fibromialgia e ha continuato le attività di vita quotidiana, ma non ha incluso nessun esercizio.

Gli outcome studiati sono vari: il primario è lo stato di salute e disabilità (FIQ), successivamente sono stati rilevati dati relativi alla qualità della vita (SF-36), depressione (BDI) e la capacità aerobica (6MWT). I dati sono stati raccolti alla baseline e immediatamente dopo la settimana 24 di intervento.

4 soggetti per ogni gruppo di esercizio non ha completato lo studio. L'aderenza al trattamento è stata rispettivamente dell'89% nel primo gruppo e dell'86% nel secondo gruppo.

I risultati raccolti evidenziano differenze in entrambi i gruppi di intervento in tutte le misure di outcome, tranne per la capacità aerobica che non è migliorata in entrambi i gruppi di intervento. Gli autori sostengono come un paziente affetto da fibromialgia può aggiungere

alla propria routine di esercizio fisico esercizi di forza e flessibilità muscolare al tipico esercizio aerobico.

Nello studio di Scachter et al. l'obiettivo è stato verificare l'efficacia di un programma di 16 settimane di esercizi aerobici domiciliari registrati su video e di confrontare l'effetto di una seduta di esercizio di lunga durata con 2 sedute di esercizio brevi giornaliere nelle funzioni fisiche, nei sintomi e nell'aderenza al trattamento in pazienti affetti da fibromialgia.

143 donne affette da fibromialgia sono state suddivise in 3 gruppi: 2 gruppi di intervento e un gruppo di controllo. I gruppi di intervento hanno eseguito un programma di esercizio aerobico a bassa intensità con carichi progressivi. Gli esercizi sono stati accompagnati da musica. I video sono stati composti da una fase di riscaldamento (5 minuti), una di esercizio e una di defaticamento (5 minuti). L'unica differenza tra i video forniti ai due gruppi è stata la lunghezza della registrazione. L'esercizio è stato concentrato sui muscoli di maggiore importanza degli arti inferiori e con minimo coinvolgimento degli arti superiori. Gli esercizi sono stati cambiati frequentemente per evitare l'insorgenza di fatica e sono stati limitati i movimenti in contrazione eccentrica al minimo utilizzo. Le fasi di riscaldamento e di defaticamento hanno utilizzato movimenti ritmici, esercizi di allungamento muscolare. Il primo gruppo (SBE) ha eseguito 2 sessioni giornaliere separate da almeno 4 ore. Nella prima settimana le sessioni avevano durata di 5 minuti, alla settimana 9 sono stati incrementati a 15 minuti e sono stati mantenuti fino alla fine dello studio. Il secondo gruppo (LBE) ha effettuato una sessione giornaliera a partire da 10 minuti nella prima settimana fino a progredire a 30 minuti nella settimana 9 e mantenuta fino a fine studio. La quantità totale di esercizio giornaliero espressa in minuti è lo stesso tra i due gruppi, il totale dell'esercizio aerobico è stato maggiore nel gruppo che ha effettuato una sola seduta poichè le fasi di riscaldamento e defaticamento sono state eseguite una volta al giorno. L'intensità dell'esercizio somministrata è stata modulata tramite il ritmo della musica (bpm): durante la fase di riscaldamento e defaticamento sono stati utilizzati 108-114 bpm mentre nella fase di esercizio sono stati incrementati a 126-144 bpm. I partecipanti potevano regolare l'intensità tramite la registrazione della frequenza cardiaca e della RPE. I partecipanti sono stati incoraggiati periodicamente a mantenere l'intensità richiesta dall'allenamento, ma sono stati permessi cali di intensità in caso di insorgenza di dolore o fatica, completando ugualmente l'allenamento. L'intensità è stata calcolata con la formula $220 - \text{età del paziente}$. In entrambi i gruppi è stato mantenuto nella

prima settimana il 45-50% del picco HR con un incremento al 65-75% per la settimana 12 e mantenuta fino alla settimana 16. I pazienti sono stati informati sulle modalità di monitoraggio della frequenza cardiaca, sull'esecuzione degli esercizi, sulla determinazione del RPE e come modificare l'intensità di esercizio in caso di effetto avverso. I pazienti sono stati monitorati telefonicamente ogni 4 settimane per incoraggiare ad eseguire il programma e risolvere eventuali problemi. Il gruppo di controllo non ha effettuato trattamenti ed è stato richiesto di condurre una vita sedentaria partecipando ad eventi mensili in cui sono state condivise le proprie esperienze sulla fibromialgia.

Le misure di outcome sono state rilevate alla baseline, alla settimana 8 e al termine dello studio. Sono stati raccolti dati relativi a stato di salute, dolore e disabilità (FIQ - AIMS2 - CPSS - Body Pain Diagram).

Sono state incluse nei risultati dello studio solo i soggetti che hanno completato 11 sessioni di allenamento su 12 ogni 4 settimane per il gruppo LBE e 22 su 24 sessioni ogni 4 settimane per il gruppo SBE. L'aderenza al trattamento è stata del 86% nel gruppo di controllo, del 62% nel gruppo SBE e del 71% nel gruppo LBE. Per queste ragioni è stata effettuata, oltre una analisi "intention-to-treat" anche una analisi che ha permesso di quantificare gli effetti nei pazienti con buona aderenza al trattamento inserendo i soggetti che non hanno completato il numero di sessioni adeguate nel gruppo controllo ed includendo nei gruppi di intervento solo i soggetti che hanno completato il 66,7% del numero totale di sedute prescritte.

I risultati dell'analisi "intention-to-treat" non ha evidenziato differenze statisticamente significative in nessun outcome in qualsiasi confronto tra gruppi. Il gruppo LBE ha avuto miglioramenti statisticamente significativi al termine dello studio nei fattori psicologici e nella severità della malattia. Il gruppo di controllo ha dimostrato avere risultati statisticamente significativi nel miglioramento del dolore.

Nell'analisi secondaria chiamata "Efficacy Analysis" sono state evidenziate differenze nel gruppo di controllo e nel gruppo LBE nella severità della malattia, nei fattori psicologici e nell'autoefficacia dalla malattia a 8 settimane. A 16 settimane il gruppo SBE ha mostrato miglioramenti statisticamente significativi sull'autoefficacia rispetto al gruppo controllo. Non sono evidenziate differenze tra i gruppi di intervento.

Gli autori affermano che a seguito dei risultati non sono state evidenziate differenze nell'efficacia dei trattamenti sulla fibromialgia in entrambe le analisi condotte. Sostengono inoltre come lo studio faccia sorgere numerosi problemi pratici molto rilevanti nella clinica: i

partecipanti hanno trovato difficoltà a monitorare l'intensità dell'esercizio fisico, nonostante le numerose informazioni i soggetti hanno faticato a monitorare la frequenza cardiaca in modo costante e sono insorti molti episodi di effetti avversi (dolore e fatica) che hanno limitato l'aderenza al trattamento e i risultati dello studio. Lo studio evidenzia quindi piccoli miglioramenti sull'autoefficacia e la severità della malattia in soggetti di sesso femminile con uno stile di vita sedentario, con età compresa tra 20 e 55 anni e che ha svolto almeno il 66,7% del numero di sessioni prescritte. L'utilizzo di camminate o di ciclorgometro può migliorare l'aderenza al trattamento e il frazionamento dell'esercizio non è uno strumento efficace per migliorare la situazione.

Capitolo 4 - Discussione

4.1 Sintesi dei risultati

Il primo obiettivo di questa revisione è stato quello di indagare l'efficacia dell'esercizio aerobico sui pazienti con patologie riconducibili al meccanismo di sensibilizzazione centrale, confrontare questo tipo di intervento con altri interventi di natura fisica e verificare allo stato attuale della letteratura se esiste una posologia indicata in termini di risultati clinici e di aderenza al trattamento. È stato deciso di considerare tutte le scale relative a misure su dolore e disabilità.

Gli outcome indagati da questa revisione sono dolore e disabilità. Il dolore è stato indagato in 8 studi mentre la disabilità è stata misurata in tutti e 9 gli studi, la disabilità correlata alla patologia in 9 studi su 9.

L'effetto dell'esercizio aerobico in termini di dolore e disabilità è stato ampiamente studiato in letteratura. Secondo le ultime ricerche l'esercizio aerobico è considerato una modalità di intervento con efficacia bassa o moderata nell'intensità del dolore oltre che nella rigidità, qualità della vita e funzioni fisiche⁴². Secondo i dati raccolti da questi studi, i risultati sono simili e statisticamente significativi in due studi su tre che hanno confrontato gli effetti di un protocollo di esercizio aerobico con un gruppo controllo.

Il secondo obiettivo della revisione è confrontare l'esercizio aerobico con altri interventi di natura fisica. I risultati rafforzano l'idea che l'inserimento di esercizio aerobico nel trattamento di pazienti con sensibilizzazione centrale sia la strategia migliore da adottare in 7 studi su 7.

In uno studio sono stati confrontati gli effetti dell'esercizio aerobico e di un programma di esercizi basato su forza e stretching e sono state trovate differenze statisticamente significative nel gruppo che ha condotto un protocollo di esercizio su base aerobica sugli outcome dolore e disabilità.

In uno studio è stato confrontato l'effetto di un programma di esercizi di equilibrio con l'esercizio aerobico. I risultati sono stati simili per gli outcome dolore e disabilità.

I risultati sono sovrapponibili in termini di dolore e disabilità anche in uno studio con follow-up a 52 settimane dove vengono osservati gli effetti di diversi protocolli di esercizio tai-chi e di un programma di esercizio aerobico.

In uno studio è stato messo a confronto l'esercizio aerobico con un trattamento "Body Awareness Therapy" (BAT) che ha mostrato miglioramenti simili su tutti gli outcome, tra cui dolore e disabilità.

Non sono state trovate differenze statisticamente significative anche tra esercizio condotto su terra ed esercizio condotto in ambiente acquatico.

In uno studio l'obiettivo è stato confrontare gli effetti di un protocollo di solo esercizio aerobico e un programma di stretching in aggiunta al medesimo esercizio aerobico. È stato osservato come l'aggiunta di una seduta di allungamento muscolare settimanale migliori il dolore e la disabilità in pazienti con sensibilizzazione centrale.

L'ultimo obiettivo di questa revisione è stato quello di ricercare in letteratura la posologia migliore di esercizio aerobico da somministrare al paziente in termini di supervisione, frequenza, durata dell'esercizio, intensità dell'esercizio per ricercare il miglior risultato clinico sul paziente in termini di dolore, disabilità e aderenza. I risultati sono generici a causa della mancata descrizione dettagliata degli esercizi svolti negli studi e sono indicati nella tabella 4.

L'esercizio aerobico ha mostrato migliori effetti se associato a stretching. Non ha mostrato differenze se somministrato su terra o su acqua. L'esercizio supervisionato ha effetti maggiori rispetto all'esercizio domiciliare. La maggior parte delle sessioni di esercizio ha avuto durata da 50 a 60 minuti per tre volte a settimana per un periodo tra le 6 e le 52 settimane. L'intensità consigliata è tra il 60-80% della massima frequenza cardiaca del paziente, ma nelle prime settimane è possibile rispettare una soglia del 40% da incrementare nelle settimane successive (tra la settimana 3 e la settimana 9). È possibile effettuare il programma su terreno o in acqua in base alle preferenze del paziente in caso di assenza di comorbidità ortopediche: viene suggerito un training in acqua in caso di problematiche invalidanti agli arti inferiori e su terreno in caso di bassa acquaticità e impossibilità di accesso a una piscina.

Una delle criticità maggiori in caso di patologie con riconosciuta presenza di sensibilizzazione centrale è la bassa aderenza al trattamento a causa delle alterazioni neurofisiologiche di questa condizione clinica che può causare effetti avversi come dolore

e fatica sproporzionate. Altre cause di non aderenza al trattamento legate alla sensibilizzazione centrale sono basse aspettative riguardo al trattamento e risultati peggiori alla baseline. In questa revisione 5 studi su 9 hanno superato la percentuale di popolazione che ha concluso lo studio adottando alcune strategie per minimizzare il trauma muscolare, diminuire gli episodi di aumento di dolore repentino (arousal), aumentare l'indipendenza del paziente e soggettivare l'intensità dell'esercizio:

- Diminuire le variabili tempo e intensità nelle prime settimane di trattamento e in modo graduale aumentare queste due variabili in modo da raggiungere una intensità moderata e un tempo di trattamento di circa 50-60 minuti;
- diminuire temporaneamente intensità dell'esercizio in caso di effetto avverso riferito dal soggetto in modo da portare a termine la seduta.
- educare periodicamente il paziente alla gestione della sua condizione clinica, agli effetti di un trattamento aerobico e incoraggiare alla costanza nell'esecuzione delle sedute.

Tipo di esercizio	Esercizio aerobico a piacere del soggetto (in caso di assenza di comorbidità) in acqua o su terreno.
Supervisione	Supervisionati
Durata delle sessioni	50-60 minuti compreso il riscaldamento iniziale e il periodo di defaticamento finale.
Frequenza settimanale	3 sedute a settimana
Durata del trattamento	6-52 settimane
Intensità	Inizio: 40% massima frequenza cardiaca (220-età del soggetto). 60-80% dalla settimana 3 a termine del programma
Tipi di esercizi complementari	Stretching, esercizi di forza
Tipi di esercizi alternativi	Esercizi di equilibrio, tai-chi

Tabella 4: Posologia indicata

4.1 Limiti dello studio

Il processo che ha riguardato la stesura di questo studio, che è stata effettuata da un solo revisore, potrebbe presentare dei bias. In particolare modo i risultati di questa revisione potrebbero soffrire di un selection bias, poiché sono state consultate solo tre banche dati (Medline, PEDro, Cochrane) e l'indagine non è stata estesa a tutti i motori di ricerca disponibili che racchiudono articoli relativi al tema oggetto di revisione.

Le raccomandazioni risultate da questo studio derivano da studi di bassa qualità metodologica soprattutto dovuto dall'eterogeneità dei protocolli di intervento, dalle criticità delle analisi "intention-to-treat" della maggior parte degli studi a causa dell'alta percentuale di drop-out post randomizzazione. Inoltre la maggior parte degli studi inclusi non descrivono in modo specifico il programma terapeutico.

Inoltre sono stati inclusi molti studi che hanno studiato una specifica popolazione affetta da fibromialgia, nonostante la sensibilizzazione centrale sia un meccanismo riconosciuto anche in molte altre patologie di origine muscoloscheletrica.

Capitolo 5 - Conclusioni

I risultati di questo studio sembrano supportare l'efficacia dell'esercizio aerobico in pazienti con sensibilizzazione centrale, in particolare affetti da fibromialgia, per gli outcome relativi al dolore e alla disabilità che la patologia provoca nelle attività di vita quotidiana.

L'esercizio aerobico con intensità moderata può essere considerata come l'intervento fisico migliore per questa condizione, con risultati al massimo simili di altre tipologie di esercizio come BAT, esercizi di equilibrio e tai-chi.

L'esercizio aerobico dovrebbe essere di moderata intensità, di durata compresa tra 6 e 24 settimane, supervisionata e dovrebbe comprendere attività a preferenza del paziente. I criteri di somministrazione tuttavia potrebbero avere delle modifiche per mantenere alta l'aderenza al trattamento.

Nonostante l'argomento sensibilizzazione centrale sia ad oggi dibattuto in letteratura e l'utilizzo di esercizio aerobico abbia assunto un ruolo principale nel trattamento di questa condizione, non sono numerosi i trial che confrontano l'esercizio aerobico con altre forme di intervento fisico e non vengono studiate approfonditamente differenze nella posologia di somministrazione dell'esercizio. Ulteriori ricerche potrebbero soffermarsi sulle differenze degli effetti su pazienti con patologie annesse alla sensibilizzazione centrale di altre forme a confronto con l'esercizio aerobico. In aggiunta, descrivere accuratamente gli esercizi utilizzati, l'esatto dosaggio e la componente educativa utilizzata.

Bibliografia

1. Boer, C. Den, Dries, L., Terluin, B., Wouden, J. C. Van Der, Blankenstein, A. H., Wilgen, C. P. Van, ... Horst, H. E. Van Der. (2019). Central sensitization in chronic pain and medically unexplained symptom research : A systematic review of definitions , operationalizations and measurement instruments. *Journal of Psychosomatic Research*, 117(October 2018), 32–40. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2018.12.010>.
2. Kosek, E., Cohen, M., Baron, R., Gebhart, G. F., Mico, J.-A., Rice, A. S. C., ... Sluka, A. K. (2016). Do we need a third mechanistic descriptor for chronic pain states? *PAIN*, 157(7), 1382–1386. doi:10.1097/j.pain.0000000000000507.
3. Ruth L Chimenti, Laura A Frey-Law, Kathleen A Sluka. (2018). A Mechanism-Based Approach to Physical Therapist Management of Pain. *Physical Therapy*, Volume 98, Issue 5, May 2018, Pages 302–314, <https://doi.org/10.1093/ptj/pzy030>.
4. Nijs, J., Polli, A., Willaert, W., Malfliet, A., Huysmans, E., & Coppieters, I. (2019). Central sensitization: another label or useful diagnosis? *Drug and Therapeutics Bulletin*, 0(0), dtb-2018-000035. <https://doi.org/10.1136/dtb.2018.000035>.
5. Nijs J, Torres-Cueco R, van Wilgen CP, et al. Applying modern pain neuroscience in clinical practice: criteria for the classification of central sensitization pain. *Pain Physician*. 2014;17(5):447-457.
6. Smart KM, Blake C, Staines A, Thacker M, Doody C. Mechanisms-based classifications of musculoskeletal pain: Part 1 of 3: Symptoms and signs of central sensitisation in patients with low back (±leg) pain. *Man Ther*. 2012;17(4):336-344. doi:10.1016/j.math.2012.03.013.
7. Smart KM, Blake C, Staines A, Thacker M, Doody C. Mechanisms-based classifications of musculoskeletal pain: Part 2 of 3: Symptoms and signs of peripheral

neuropathic pain in patients with low back ($\pm$ leg) pain. *Man Ther.* 2012;17(4):345-351. doi:10.1016/j.math.2012.03.003.

8. Smart KM, Blake C, Staines A, Thacker M, Doody C. Mechanisms-based classifications of musculoskeletal pain: Part 3 of 3: Symptoms and signs of nociceptive pain in patients with low back ($\pm$ leg) pain. *Man Ther.* 2012;17(4):352-357. doi:10.1016/j.math.2012.03.002.
9. Nogueira LAC, Chaves ADO, Wendt ADS, De Souza RLS, Reis FJJ De Andrade FG. Central sensitization patients present different characteristics compared with other musculoskeletal patients: A case–control study. *European journal of physiotherapy.* 2016; volume 4:147-153. doi.org/10.3109/21679169.2016.1150509.
10. American College of Sports Medicine. ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription Ninth Edition. 9th Edition. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins, 2013.
11. Park J, Knudson S. Medically unexplained physical symptoms. *Health Reports* 2007;18(1):43–7.
12. Raftery G, Bridges M, Heslop P, Walker DJ. Are fibromyalgia patients as inactive as they say they are?. *Clinical Rheumatology* 2009;28(6):711–4.
13. Nijs J, Kosek E, Van Oosterwijck J, Meeus M. Dysfunctional endogenous analgesia during exercise in patients with chronic pain: to exercise or not to exercise?. *Pain Physician.* 2012;15(3 Suppl):ES205–ES213
14. Lima L V, Abner TSS, Sluka KA. Does exercise increase or decrease pain? Central mechanisms underlying these two phenomena. *J Physiol.* 2017;595(13):4141-4150. doi:10.1113/JP273355.
15. Andersen, L. L., Andersen, C. H., Sundstrup, E., Jakobsen, M. D., Mortensen, O. S., & Zebis, M. K. (2012). Central adaptation of pain perception in response to rehabilitation

of musculoskeletal pain: randomized controlled trial. *Pain Physician*. Sep-Oct;15(5):385-94.

16. Henriksen, M., Klokke, L., Graven-Nielsen, T., Bartholdy, C., Jørgensen, T. S., Bandak, E., ... Bliddal, H. (2014). Association of exercise therapy and reduction of pain sensitivity in patients with knee osteoarthritis: A randomized controlled trial. *Arthritis Care and Research*, 66(12), 1836–1843. <https://doi.org/10.1002/acr.22375>.
17. Svensson M, Lexell J, Deierborg T. Effects of physical exercise on neuroinflammation, neuroplasticity, neurodegeneration, and behavior: what we can learn from animal models in clinical settings. *Neurorehabil Neural Repair*. 2015;29:577–589.
18. Malfliet, A., Kregel, J., Coppieters, I., De Pauw, R., Meeus, M., Roussel, N., ... Nijs, J. (2018). Effect of pain neuroscience education combined with cognition-targeted motor control training on chronic spinal pain: a randomized clinical trial. *JAMA Neurology*, 75(7), 808–817. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2018.0492>.
19. Nijs J, et al Brain-derived neurotrophic factor as a driving force behind neuroplasticity in neuropathic and central sensitization pain: a new therapeutic target? *Expert Opin Ther Targets*. 2015 Apr;19(4):565-76. doi: 10.1517/14728222.2014.994506. Epub 2014 Dec 18.
20. Booth, J., Moseley, G. L., Schiltenswolf, M., Cashin, A., Davies, M., & Hübscher, M. (2017). Exercise for chronic musculoskeletal pain: A biopsychosocial approach. *Musculoskeletal Care*, 15, 413–421.
21. Bussi res, A. E., Stewart, G., Al-Zoubi, F., Decina, P., Descarreaux, M., Hayden, J., Hendrickson, B., Hincapi , C., Pag , I., & Passmore, S. (2016). The treatment of neck pain-associated disorders and whiplash-associated disorders: A clinical practice guideline. *Journal of Manipulative & Physiological Therapeutics*, 39(523–564), e527.
22. H user, W., Ablin, J., Perrot, S., & Fitzcharles, M. A. (2017). Management of fibromyalgia: Key messages from recent evidence-based guidelines. *Polish Archives of Internal Medicine*, 2017, 127.

23. Häuser, W., Klose, P., Langhorst, J., Moradi, B., Steinbach, M., Schiltenswolf, M., & Busch, A. (2010). Efficacy of different types of aerobic exercise in fibromyalgia syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Arthritis Research & Therapy*, 12, R79.
24. Naugle KM, Fillingim RB, Riley JL 3rd. A meta-analytic review of the hypoalgesic effects of exercise. *J Pain*. 2012;13(12):1139–1150. doi:10.1016/j.jpain.2012.09.006.
25. Busch, A. J., Webber, S. C., Brachaniec, M., Bidonde, J., Bello-Haas, V. D., Danyliw, A. D., et al. (2011). Exercise therapy for fibromyalgia. *Curr. Pain Headache Rep*. 15, 358–367. doi: 10.1007/s11916-011-0214-2.
26. Meeus M, Roussel N, Truijen S, Nijs J. Reduced pressure pain thresholds in response to exercise in chronic fatigue syndrome but not in chronic low back pain: An experimental study. *J Rehab Med* 2010; 42:884-890.
27. Rice, D., Nijs, J., Kosek, E., Wideman, T., Hasenbring, M. I., Koltyn, K., Graven-Nielsen, T., Polli, A. (2019). Exercise induced hypoalgesia in pain-free and chronic pain populations: State of the art and future directions. *The Journal of Pain*. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2019.03.005>.
28. Smith BE, Hendrick P, Smith TO, et al. Should exercises be painful in the management of chronic musculoskeletal pain ? A systematic review and meta-analysis. 2017;1679-1687. doi:10.1136/bjsports-2016-097383.
29. Smith BE, Riel H, Vicenzino B, Littlewood C. Elephant in the room : how much pain is ok ? If physiotherapy exercise RCTs do not report it , we will never answer the question. 2019;0(0):1-2. doi:10.1136/bjsports-2019-101289.
30. ELKINS MR, MOSELEY AM, SHERRINGTON C, HERBERT RD, MAHER CG. Growth in the physiotherapy evidence database (PEDro) and use of the PEDro scale. *Br J Sports Med* 2013; 47(4): 188-9.

31. Hernandez MG, Izquierdo TG, Merinero PM, Pecos-Martin D, Ferragut-Garcias A, Hita-Contreras F, Martinez-Amat A, Montanez-Aguilera FJ, Ochoa AA. Benefits of adding stretching to a moderate-intensity aerobic exercise programme in women with fibromyalgia: a randomized controlled trial. 2019. *Clinical Rehabilitation*. doi: 10.1177/0269215519893107.

32. Tuğba Atan, MD, Yusuf Karavelioğlu, MD. Effectiveness of high-intensity interval training versus moderate-intensity continuous training in patients with fibromyalgia: A pilot randomized controlled trial. 2020. *ARCHIVES OF PHYSICAL MEDICINE AND REHABILITATION* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2020.05.022>.

33. Assis, M. R., Silva, L. E., Alves, A. M. B., Pessanha, A. P., Valim, V., Feldman, D., Barros Neto, T. L., & Natour, J., (2006). A randomized controlled trial of deep water running: Clinical effectiveness of aquatic exercise to treat fibromyalgia. *Arthritis Care & Research*. doi: 10.1002/art.21693.

34. Sevimli, D., Kozanoglu, E., Guzel, R., & Doganay, A. (2015). The effects of aquatic, isometric strength-stretching and aerobic exercise on physical and psychological parameters of female patients with fibromyalgia syndrome. *Journal of Physical Therapy Science*, 27, 1781–1786. doi: 10.1589/jpts.27.1781.

35. Wang, C., Schmid, C. H., Fielding, R. A., Harvey, W. F., Reid, K. F., Price, L. L., Driban, J. B., Kalish, R., Rones, R., & McAlindon, T. (2018). Effect of tai chi versus aerobic exercise for fibromyalgia: Comparative effectiveness randomized controlled trial. *BMJ*, 360, k851–k865. doi:<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.k851>.

36. Sertel M, Bakar Y, Simsek TT. (2017). The effect of body awareness therapy and aerobic exercises on pain and quality of life in the patients with tension type headache. *Afr J Tradit Complement Altern Med.*, (2017) 14 (2): 288-310 doi:10.21010/ajtcam.v14i2.31.

37. Duruturk, N., Tuzun, E. H., & Culhaoglu, B. (2015). Is balance exercise training as effective as aerobic exercise training in fibromyalgia syndrome? *Rheumatology International*, 35, 845–854. doi:10.1007/s00296-014-3159-z.
38. Sañudo, B., Galiano, D., Carrasco, L., Blagojevic, M., de Hoyo, M., & Saxton, J. (2010). Aerobic exercise versus combined exercise therapy in women with fibromyalgia syndrome: A randomized controlled trial. *Archives of Physical Medicine Rehabilitation*, 91, 1838–1843. doi:10.1016/j.apmr.2010.09.006.
39. Schachter, C. L., Busch, A. J., Peloso, P. M., & Sheppard, M. S. (2003). Effects of short versus long bouts of aerobic exercise in sedentary women with fibromyalgia: A randomized controlled trial. *Physical Therapy*. <https://doi.org/10.1093/ptj/83.4.340>.
40. Gorenstein C, Andrade L. Validation of a Portuguese version of the Beck Depression Inventory and the State-Trait Anxiety Inventory in Brazilian subjects. *Braz J Med Biol Res* 1996;29: 453–7.
41. Gowans SE, DeHueck A, Abbey SE. Measuring exercise-induced mood changes in fibromyalgia: a comparison of several measures. *Arthritis Rheum* 2002;47:603–9.
42. Bidonde J, Busch AJ, Schachter CL, Overend TJ, Kim SY, Góes SM, Boden C, Foulds HJA. (2017). Aerobic exercise training for adults with fibromyalgia (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 6. doi: 10.1002/14651858.CD012700.