INDICE

- 1. Abstract
- 2. Introduzione: la Fibromialgia
- 3. Cenni storici
- 4. Epidemiologia e aspetti socio-economici
- 5. Comorbilità
- 6. Segni e sintomi della sindrome fibromialgica
- 7. Eziopatogenesi e ipotesi patogenetiche
- 8. Fattori ambientali
- 9. Diagnosi
 - 9.1. Definizione dei criteri diagnostici ACR (1990) e diagnosi
 - 9.2. Definizione dei criteri diagnostici ACR (2010) e diagnosi
 - 9.3. Definizione delle revisioni dei criteri diagnostici del 2010
 - 9.4. Diagnosi differenziale
- 10. Terapia
 - 10.1. Prevenzione e educazione alla sindrome fibromialgica
 - 10.2. Trattamento farmacologico
 - 10.3. Trattamento non farmacologico
- 11. Gestione della persona affetta da fibromialgia in Italia
- 12. La terapia corpo-mente: il Tai Chi e lo Yoga
 - 12.1. Tai Chi
 - 12.2. Yoga
- 13. La Revisione Sistematica
 - 13.1. Obiettivo
 - 13.2. Materiali e metodi
 - 13.3. Risultati
 - 13.4. Discussione
 - 13.5. Allegati
- 14. Bibliografia e Sitografia
- 15. Errore. L'origine riferimento non è stata trovata.

1. Abstract

La seguente revisione sistematica ha come obiettivo quello di valutare l'efficacia delle terapie corpo-mente, Tai Chi e Yoga in questo caso, nei confronti della sintomatologia causata dalla Fibromialgia e della relativa qualità di vita.

La Fibromialgia è una sindrome cronica caratterizzata da dolore muscolo-scheletrico diffuso, associato principalmente a disturbi del sonno, affaticamento e disordini psicologici, causato da alterazioni della funzionalità del SNC, conducendo ad una condizione persistente e disabilitante, con un impatto sulla vita dei pazienti, influenzando le relazioni sociali, familiari e lavorative, oltre ad essere un peso economico per la società.

Per la terapia viene utilizzato un approccio multifattoriale, che include sia il trattamento farmacologico che il non farmacologico, offrendo al paziente diverse opzioni tra cui scegliere e su cui poter fare affidamento. Il Tai Chi e lo Yoga hanno un ruolo molto importante, sono terapie meditative riconosciute per i loro movimenti lenti e fluidi associati a tecniche di respirazione e rilassamento, che hanno lo scopo di agire sulla sintomatologia fisica, psicologica, ma anche emotiva.

Le evidenze hanno mostrato come queste due scelte terapeutiche siano particolarmente adatte ad una patologia come la Fibromialgia, quasi da considerarle come potenziali sostitutrici della terapia di tipo farmacologico. Ma molti studi debbono essere ancora effettuati, dato che la ricerca conseguita non ha avuto fonti e campioni sufficienti per poter essere considerata clinicamente o statisticamente significante. Per cui essa risulta come una revisione principalmente qualitativa, con lo scopo di mettere in luce sia la patologia che i trattamenti alternativi proposti e la speranza che vengano ricercate maggiori e più importanti evidenze.

2. Introduzione: la Fibromialgia

Il termine "Fibromialgia" fu coniato dal reumatologo statunitense Mohammed Yunus nel 1981. Deriva dal latino "fibra", che significa filamento, e dal greco "mys" (muscolo) e "algos" (dolore). In precedenza, la condizione patologica era descritta con il termine "fibrosite" [1]. La fibromialgia, o sindrome fibromialgica (Fibromyalgia Syndrome, FMS), è una patologia cronica caratterizzata da una vasta gamma di sintomi, tra cui dolore muscolo-scheletrico diffuso, disturbi del sonno, fatica cronica, alterazioni neurocognitive, cefalea e sindrome del colon irritabile [2]. Questa sindrome ha un impatto significativo sulla vita quotidiana: il dolore cronico e l'affaticamento possono rendere difficoltose attività di routine come lavorare, fare la spesa o camminare. I disturbi del sonno aggravano la fatica diurna, rendendo ancor più difficili le attività giornaliere e favorendo lo sviluppo di sintomi psicologici, come depressione e ansia [3]. Le cause della fibromialgia non sono ancora state identificate con precisione. Si ipotizza che alla base vi siano condizioni di dolore cronico diffuse, legate ad alterazioni nel funzionamento del Sistema Nervoso Centrale (SNC), che portano a un'aumentata sensibilità al dolore (nocicezione), o iperalgesia, e allo sviluppo di sintomi somatici come fatica, sonnolenza, perdita di memoria e disfunzioni dell'umore [4]. Il dolore cronico diffuso (Chronic Widespread Pain, CWP) è un sintomo comune nella popolazione generale, con una prevalenza che varia tra il 10,7% e il 13,2%. Il dolore è stato descritto in vari modi nel corso del tempo; a partire dai criteri di classificazione del 1990 dell'American College of Rheumatology (ACR), il CWP è definito come un dolore che persiste per almeno tre mesi, coinvolgendo il corpo sia sopra che sotto la vita, su entrambi i lati [5]. Nel 1996, la definizione del CWP è stata ulteriormente dettagliata, specificando che il dolore deve essere presente in almeno due sezioni del corpo, da entrambi i lati, per periodo di almeno tre mesi, per essere considerato cronico [5]. Diversi gruppi di persone soffrono di fibromialgia, spesso in comorbilità con altre patologie, che a loro volta causano input nocicettivi. Esempi includono disordini autoimmuni, anemia falciforme e osteoartrite [4]. Uno studio pubblicato nel 2006 dal Brazilian Journal of Rheumatology ha stimato che, tra il 1990 e il 2005, la prevalenza della fibromialgia nella popolazione generale variava dallo 0,7% al 4,4%. Ricerche successive, che hanno coinvolto un numero significativamente maggiore di studi,

hanno identificato un intervallo di prevalenza compreso tra lo 0,2% e il 6,6%. È stato anche evidenziato che la prevalenza della sindrome fibromialgica è maggiore nelle donne (dal 2,4% al 6,8%), nelle aree urbane (dallo 0,69% all'11,4%) e nelle aree rurali (dallo 0,06% al 5,2%) [6]. Sebbene sia stato osservato un divario di prevalenza tra i generi, con una proporzione di 2:1 a sfavore delle donne, non sono emerse evidenze statisticamente significative di una maggiore prevalenza in una specifica etnia rispetto ad altre [7]. La fibromialgia richiede un approccio terapeutico multidisciplinare, che coinvolge vari specialisti sotto la guida di un reumatologo. Il trattamento comprende educazione del paziente, esercizio fisico graduale, terapie alternative come Tai Chi, Qi Gong e Yoga, psicoterapia cognitivo-comportamentale e, in alcuni casi, trattamento farmacologico per ridurre il dolore cronico e migliorare il sonno [9]. Essendo una sindrome complessa e controversa, la fibromialgia presenta una grande variabilità nei sintomi e nella loro gravità nel corso del tempo, spesso associata ad altre patologie. La diagnosi è clinica e richiede esami di laboratorio e strumentali per escludere altre cause. Tuttavia, la mancanza di consenso unanime sui criteri diagnostici e terapeutici porta a ritardi nella diagnosi, che possono richiedere fino a due anni e numerose visite specialistiche [8]. La fibromialgia è una condizione persistente e disabilitante, con un impatto devastante sulla vita dei pazienti, influenzando le relazioni sociali, familiari e lavorative, e rappresentando un notevole peso economico per la società [10].

3. Cenni storici

La fibromialgia ha cominciato a ricevere diverse denominazioni negli anni '50, a causa della difficoltà nel definire il dolore cronico diffuso associato a sintomi psicologici [11]. Tuttavia, la prima descrizione di una sindrome simile risale al 1580, quando Guillaume de Baillou definì il termine "reumatismo" per descrivere dolori muscolari simili alla fibromialgia. Nel 1815, William Balfour descrisse il "reumatismo muscolare", individuando il dolore come derivante da un'infiammazione dei tessuti fibrosi di muscoli e legamenti, che chiamò "fibrosistite". Nel 1841, Valleix descrisse i "tender points", aree dolorose alla palpazione, concetto poi sviluppato ulteriormente da Inman e Froriep [12].

Nel 1904 fu introdotto il termine "fibrosite" per descrivere l'infiammazione dei tessuti fibrosi. Telling completò questa descrizione con il concetto di "fibromiosite nodulare", unendo diversi disordini sotto un'unica denominazione. A metà del XIX secolo, Janet Travell introdusse il termine "miofasciale", con l'intento di descrivere il dolore causato da irritazioni nervose, avvicinandosi ai concetti di Cyriax [12]. Con la fine del XIX e l'inizio del XX secolo, la fibromialgia venne considerata un disordine psicologico, assumendo denominazioni come "reumatismo psicogenico" e "miofibrosi".

Durante la Seconda Guerra Mondiale, il 52% dei soldati maschi soffriva di "fibrosite", condizione associata allo stress psicologico, paragonata successivamente alla "sindrome della Guerra del Golfo" [12]. Negli anni '50, studi collegarono la fibromialgia ad anomalie dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene e a deficit di GH (growth hormone), mostrando come il trattamento con GH potesse avere effetti positivi.

Nel 1990, la fibromialgia fu ufficialmente riconosciuta dalla World Health Organization (WHO) e inserita nella classificazione internazionale delle malattie (ICD-10) sotto il codice M79-0. Fu Mohammed Yunus, nel 1981, a coniare ufficialmente il termine "fibromialgia" e a promuovere la creazione dei primi criteri diagnostici, pubblicati dall'American College of Rheumatology (ACR) nel 1990 [12]. Nel XXI secolo, è emersa la possibilità che la fibromialgia abbia una componente genetica, con studi che hanno identificato il ruolo di recettori della serotonina, enzimi come il COMT e recettori della dopamina. Grazie all'imaging del sistema nervoso centrale, sono stati osservati cambiamenti specifici nel cervello dei pazienti affetti da fibromialgia, inserendo la sindrome tra i disordini neuropatici. La fibromialgia è ora considerata parte delle "sindromi dolorose disfunzionali", insieme a condizioni come la sindrome del colon irritabile e la sindrome delle gambe senza riposo, distinguendola definitivamente dai disordini neuropatici [12].

4. Epidemiologia e aspetti socio-economici

La Fibromialgia è stata riconosciuta come una condizione comune in clinica, oltre ad essere una delle più diffuse al mondo [14]. Nel 2003 è stato stimato che circa il 20% della popolazione mondiale è stata affetta da dolore cronico diffuso, oncologico, post-

chirurgico o post-traumatico e muscolo-scheletrico [13]. Secondo studi effettuati in diversi paesi è stata calcolata una percentuale di diffusione che si aggira tra lo 0,5% e il 5%. Ad esempio, negli Stati uniti è stata stimata una percentuale del 2%, meno negli uomini (0,5%) che nelle donne (3,4%) e in crescita con l'aumentare dell'età. A Londra si aggira attorno al 3,3% (secondo una ricerca canadese) e in Ontario c'è un rapporto uomo-donna di 1:3. Una simile diffusione è stata riportata nei paesi dell'Ovest Europa (*Tabella 1*), come la Germania (3%), l'Italia (2,2%) e la Svezia (2,5%). Nei paesi nordici europei, differentemente, vi sono percentuali minori, come in Finlandia (0,8%) e Danimarca (0,7%) [14].

	All Countries		France		Italy		Germany		Spain		Portugal	
	RC	GP	RC	GP	RC	GP	RC	GP	RC	GP	RC	GP
Sample (n)	1125	4517	178	1014	246	1000	194	1002	239	1001	268	500
Females (%)	75	52	85	52	64	52	82	52	65	52	81	51
Mean age (yr)	56	45	54	45	49	47	55	45	64	43	57	41
Males	56	44	59	44	47	46	58	44	61	42	56	41
Females	56	46	53	46	51	49	55	47	64	44	60	40

Tabella 1: caratteristiche demografiche dei pazienti fibromialgici nella popolazione generale (GP) e nelle cliniche reumatologiche (RC) di Francia, Italia, Germania, Spagna, Portogallo [14]

La prevalenza della FS varia di paese in paese per diversi fattori di tipo socioeconomici, etnici, ambientali e culturali. Inoltre, vi sono studi controversi per quanto riguarda la diffusione della patologia tra le donne e gli uomini, perché, in base ai criteri diagnostici utilizzati, il metodo di classificazione è differente [14]. Infatti, l'utilizzo dei diversi criteri diagnostici del 1990, prima, e nel 2010, poi, dalla ACR ha portato ad avere risultati significativamente differenti (*Tabella 2*), dato che sono stati utilizzati dei metri di giudizio non uguali: il primo fa riferimento specialmente ai tender points, molto più comuni nelle donne che negli uomini, e il secondo basa le sue fondamenta più sulla presenza di sintomi specifici, con la possibilità di avere una più vasta, anzi mondiale, capacità di sondaggio [15].

Country	Author	Case definition	N	Age range (y)	Prevalence (%)		
					Overall	Female	Male
Africa							
Tunisia	Guermazi [9]	LFESSQ	1,000	≥15	9.3	-	1000
Americas							
Brazil	Senna [10]	COPCORD	3,038	≥16	2.5	3.9	0.1
Canada	White [11]	1990 ACR	3,395	≥18	3.3	4.9	1.6
Canada	McNally [12]	Self-reported	131,535	≥12	1.1	1.8	0.3
USA	Wolfe [13]	1990 ACR	3,006	≥18	2.2	3.4	0.5
USA	Vincent [14•]	2010 ACR	3,410	≥21	6.4	7.7	4.9
Asia							
Bangladesh	Haq [15]	COPCORD	5,211	≥15	3.6	6.2	0.9
China	Scudds [16]	1990 ACR	1,467	-	0.8	2	
Israel	Ablin [3]	LFESSQ + 1990 ACR	1,019	≥18	2.0	2.8	1.1
Malaysia	Veerapen [17]	COPCORD	2,594	≥15	0.9	1.5	0.2
Pakistan	Farooqi [18]	COPCORD	1,997	≥15	2.1		
Thailand	Prateepavanich [19]	2010 ACR	1,000	-	0.6	-	-
Europe							
Denmark	Prescott [20]	1990 ACR	1,219	18-79	0.7	_	-
France	Bannwarth [21]	LFESSQ + 1990 ACR	1,014	≥15	1.4	2.0	0.7
France	Perrot [22•]	LFESSQ + 1990 ACR	3,081	≥18	1.6	-	
Finland	Mäkelä [23]	Yunus criteria	7,217	≥30	0.75	1.0	0.5
Germany	Branco [24•]	LFESSQ + 1990 ACR	1,002	≥15	3.2	3.9	2.5
Germany	Wolfe [25•]	2010 ACR	2,445	≥14	2.1	2.4	1.8
Greece	Andrianakos [26]	1990 ACR	8,740	≥19	0.4	-	-
Italy	Salaffi [27]	1990 ACR	2,155	≥18	2.2	7	
Italy	Branco [24•]	LFESSQ + 1990 ACR	1,000	≥15	3.7	5.5	1.6
Portugal	Branco [24•]	LFESSQ + 1990 ACR	500	≥15	3.6	5.2	1.8
Spain	Branco [24•]	LFESSQ + 1990 ACR	1,001	≥15	2.3	3.3	1.3
Spain	Mas [28]	1990 ACR	2,192	≥20	2.4	4.2	0.2
Sweden	Lindell [29]	1990 ACR	2,425	20-74	1.3	2.4	0.0
Turkey	Turhanoglu [30]	1990 ACR	600	=	8.8	12.5	5.1
Mean					2.7	4.1	1.4

LFESSQ London Fibromyalgia Epidemiology Study Screening Questionnaire; COPCORD Community Oriented Program for the Control of Rheumatic Diseases; ACR American College of Rheumatology

Tabella 2: prevalenza della Fibromialgia nella popolazione generale, con riferimenti ai metodi e criteri utilizzati durante la ricerca: COPCORD (Community Oriented Program for the Control of Rheumatic Diseases), LFESSQ (London Fibromyalgia Epidemioogy Study Screening Questionnaire), 1990 and 2010 ACR (American College of Rheumatology) [15]

In alcune ricerche viene riscontrata una forte similitudine tra i due generi maschile e femminile (*Figura 1*), mentre in altre, questa statistica è molto a favore delle donne: nella popolazione adulta degli USA troviamo una percentuale di uomini affetti pari a 0,5% e di donne pari al 3,4%; differenze più cospicue sono state rilevate negli adulti di Spagna e Brasile, nella prima abbiamo una percentuale di donne del 4,2% e uomini dello 0,2%, mentre nella popolazione brasiliana troviamo un 3,9% di prevalenza nelle donne e lo 0,1% negli uomini [14].

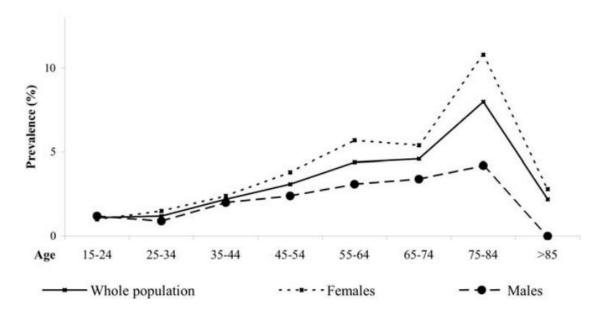


Figura 1: prevalenza della FM nella popolazione generale, divisa per gruppi di età e per genere [14].

Nello studio svolto da Jaime C. Branco, Bannwarth, Failde, Carbonell e altri riguardante la prevalenza della patologia in cinque paesi d'Europa viene smentito il forte divario fra i due generi, ma la loro constatazione è che lo studio svolto dagli stessi ha portato a stime esagerate dei valori per quanto riguarda la prevalenza negli uomini; piuttosto, questo studio ha individuato una relazione fra la Fibromialgia e l'avanzare dell'età: viene considerata poco comune tra i soggetti giovani (< 25-30 anni), dimostra un forte picco tra gli individui di età media per poi decrescere nuovamente. Al di là dei generi e dell'età, molti fattori di rischio per la Sindrome Fibromialgica, osservati durante le ricerche, sono i bassi livelli di educazione, stato socioeconomico basso, divorzio e stress psicologico. Inoltre, molti pazienti hanno in comune la presenza di depressione ed ansia, presenti in concomitanza alla malattia o avuti in passato [14].

5. Comorbilità

I pazienti con diagnosi di fibromialgia presentano spesso altre condizioni dolorose, classificate come *overlapping pain conditions*. Tra queste rientrano mal di testa, emicrania, sindrome del colon irritabile, osteoartrite e mal di schiena. Dal punto di vista

cognitivo, sono comuni sintomi di depressione e ansia [17]. Uno studio spagnolo condotto dall'EPIFFAC ha rilevato che l'84% dei pazienti con fibromialgia presenta una o più comorbilità (Tabella 3): il 67% presenta condizioni di dolore muscoloscheletrico, il 35% disturbi psicologici, il 27% disturbi gastrointestinali, il 23,5% patologie cardiovascolari e il 19% disordini endocrinologici [15].

- Comorbilità psichiatriche: Un gruppo di ricerca italiano ha trovato correlazioni tra l'esposizione a eventi traumatici e i sintomi post-traumatici da stress (PTSD), legati alla severità della sindrome fibromialgica. Uno studio tedesco ha dimostrato che il 45,3% dei pazienti fibromialgici monitorati in otto centri medici presenta PTSD; inoltre, è stato osservato che il 65,7% di questi soddisfa i criteri diagnostici per la depressione e il 67,9% quelli per l'ansia. In uno studio condotto da Soriano-Maldonado et al., su un gruppo di donne con esperienze passate o presenti di depressione, è stata riscontrata una correlazione con dolore ad alta intensità, affaticamento e bassa qualità del sonno. Un ulteriore studio rilevante è quello di Alciati et al., che ha individuato un 70% di pazienti positivi al disturbo bipolare [18].
- Comorbilità reumatiche: La fibromialgia è spesso associata a patologie reumatiche. In molti pazienti con artrite reumatoide, lupus eritematoso, spondilite anchilosante, osteoartrite, gotta, vasculiti o polimiosite, la prevalenza della sindrome fibromialgica in comorbilità varia dall'1,4% al 25%. Uno studio condotto in Corea, utilizzando i criteri ACR del 1990 e del 2010, ha identificato una significativa percentuale di pazienti con fibromialgia che presentano anche la sindrome di Sjogren (33,3-66,7%) o sclerosi sistemica (57,1-71,4%). Lo studio di Wach et al. ha riportato che circa il 17,5% dei pazienti con fibromialgia soffre anche di spondiloartrite; sebbene tradizionalmente considerata una patologia prevalentemente maschile, alcuni studi recenti dimostrano il contrario. Le comorbilità aggravano l'affaticamento, il degrado funzionale e l'intensità del dolore [18].
- Comorbilità cardiovascolari: La patologia cardiovascolare più frequentemente associata ai pazienti fibromialgici è la malattia coronarica, con una prevalenza compresa tra l'1,47% e il 2,11%. Tuttavia, il rischio di sviluppare questa patologia è elevato, attorno al 47%, aggravato da altri fattori di rischio come ipertensione

(21,3%), iperlipidemia (14,8%), diabete mellito (9,2%), patologie cerebrovascolari (7,8%) e insufficienza cardiaca congestizia (1,1%). La fibromialgia è stata classificata come un fattore di rischio per l'ictus, suggerendo la necessità di misure preventive. È stato osservato che i pazienti fibromialgici presentano variazioni nei valori di alcuni indicatori corporei a riposo, come un aumento dell'attività simpatica, una ridotta attività parasimpatica, un volume sistolico anomalo e una minore sensibilità barocettiva [18].

• Comorbilità gastrointestinali: I disturbi gastrointestinali più comunemente associati alla fibromialgia includono la sindrome del colon irritabile, la celiachia e le malattie infiammatorie intestinali. La sindrome del colon irritabile (IBS) ha una prevalenza compresa tra il 12,9% e il 31,6% in diversi studi. I sintomi principali includono disagio o dolore addominale, defecazione anormale, gonfiore e urgenza intestinale. È stato dimostrato che il tramadolo ha un effetto terapeutico su questa condizione. Molti pazienti fibromialgici presentano anche sensibilità al glutine o celiachia. Uno studio spagnolo ha evidenziato che i disturbi gastrointestinali sono più comuni tra questi pazienti. Due studi (Palm et al. e Buskila et al.) hanno indagato la possibile relazione tra fibromialgia e disturbi infiammatori intestinali, come il morbo di Crohn e la colite ulcerosa, con una prevalenza stimata intorno al 3%, sebbene altri studi non considerino queste condizioni come comorbilità significative della fibromialgia [18].

Psychiatric	Rheumatologic	Cardiovascular	Gastrointestinal	Others
[15-22,23*,24,25*,26-31]	[32-39,40",41-48]	[49,50",51-67]	[68–72,73",74–77]	
PTSD [11,23*,24,26,27] Depressive disorder [15–18,20,27,28,30,31,47] Anxiety disorder [17,27,28,30,31] Bipolar disorder [18,19,21,25*,29] Personality disorder [19,22]	RA [32,38,44,47,48] SLE [32,37,44] Ankylosing spondylitis [44] Osteoarthritis [44] Familial Mediterranean fever [44] Behçer's disease [44] Gout [44] Sjögren's syndrome [39,42,44,46] Vasculitis [44] Polymyositis [44] Polymyositis [44] Spondyloarthritis [43] Photosensitivity [30,44] ANA positivity [30]	Coronary heart disease [49,50*] Hypertension [49,50*] Hypertension [49,50*] Hyperlipidemia [49,50*] Diabetes mellitus [34,49,50*,64-67] Cerebrovascular diseases [49,50*] CHF [49,50*] Ischemic stroke [51,52] Aberrant autonomic regulation [53-57] Vascular injury [58-62] Mittal valve prolapse [63]	Irritable bowel syndrome [34,42,68-71] Celiac disease and Gluten-sensitivity [72,73*,74,75] Crohn's disease [76,77] Ulcerative colitis [76,77]	Peripheral neuropathy [30] Cancer [78–83]

Tabella 3: specifiche comorbilità della Sindrome Fibromialgica suddivise per classi [18]

6. Segni e sintomi della sindrome fibromialgica

I pazienti fibromialgici presentano tipicamente una varietà di sintomi somatici. La rigidità e il dolore iniziano in modo graduale, sono diffusi e hanno un carattere sordo; in particolare, il dolore può peggiorare con l'affaticamento, la tensione muscolare o l'uso eccessivo della muscolatura. La stanchezza è molto comune, così come i disturbi cognitivi, come difficoltà di concentrazione e "nebbia mentale". Molti pazienti sperimentano anche stress, tensione, ansia e depressione, oltre al dolore muscoloscheletrico. Altri sintomi possono includere sindrome del colon irritabile, cistiti interstiziali, emicrania e, in rari casi, parestesie, che sono tipicamente bilaterali e spesso migranti [16]. Per quanto riguarda il numero totale di sintomi che un paziente con sindrome fibromialgica può manifestare (Figura 2), si stima che la media dei sintomi presenti in un paziente sia di circa 7,3 su un totale di 14, secondo Choy et al. In particolare, il 65% dei soggetti analizzati (con sintomi dolorosi come dolore articolare, mal di testa e lombalgia) presenta dolore cronico diffuso, mentre circa il 50% è affetto da affaticamento, disturbi del sonno e difficoltà di concentrazione.

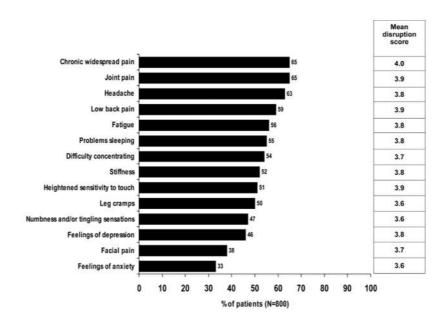


Figura 2: percentuale di pazienti che hanno avuto esperienza dei vari sintomi. La mean disruption scale ha lo scopo di calcolare l'impatto sulla qualità di vita dei vari sintomi (in una scala da 1 a 5, con 1 che equivale ad un impatto quasi nullo e 5 che equivale ad un impatto elevato) [19]

Il dolore è il sintomo predominante della fibromialgia, si manifesta in modo diffuso in tutto il corpo, ma in modo graduale e progressivo, partendo da zone localizzate come il rachide cervicale o le spalle, fino a diffondersi in sedi differenti col passare del tempo. Viene descritto in vari modi in base alla persona: bruciore, rigidità, contrattura, tensione ecc. Varia spesso a seconda del momento della giornata, delle condizioni atmosferiche, dalle attività, dalla qualità del sonno e dallo stress [20]. Il dolore provato dai pazienti fibromialgici è maggiore rispetto a quello scatenato da patologie come artrite reumatoide o spondilite anchilosante, ma in confronto all'intensità della rigidità mattutina, affaticamento e sonno non ristoratore è ritenuto minore. Il dolore viene descritto come diffuso e, in particolare, viene localizzato in zone circoscritte del corpo come spalle, braccia, zona lombare, glutei e cosce per lo più. Lo stress, disagio emotivo, cambiamenti climatici, freddo, disturbi del sonno ed allenamento eccessivo provocano un aumento dell'intensità dolorifica, che a sua volta viene alleviata da riposo, rilassamento e calore (valutati come molto efficaci).

Da studi effettuati sugli animali e sul genere umano si è visto che un input nocicettivo prolungato ed insistente può comportare un incremento della eccitabilità dei neuroni delle corna dorsali (deputati alla sensibilità centrale). Gli effetti più importati dati da questa sensibilità sono l'allodinia (sensazione di uno stimolo doloroso in seguito a uno stimolo innocuo) e iperalgesia (incremento di sensibilità al dolore, soprattutto a stimoli puntori, pressori e progressivi). La ipersensibilità non è solo limitata agli stimoli pressori, ma può essere estesa anche ai dolori puntori, da caldo e da freddo. Inoltre, la soglia di tolleranza è molto diminuita per stimoli di varia tipologia, come la stimolazione elettrica o quella uditoria; si può aggiungere anche l'attivazione di meccanismi di dolore endogeno proveniente dall'esercizio aerobico: normalmente è considerato ottimo per la salute di persone sane, mentre per la Sindrome Fibromialgica può provocare un aumento dei sintomi tipici. Similmente, gli esercizi di tipo isometrico hanno un effetto contrario per quanto riguarda la sintomatologia, tipicamente creano analgesia quando vengono effettuati dai pazienti [21].

Altro sintomo indice della FM e riportato spesso dai pazienti è la diminuita qualità del sonno. Gli studi di ricerca hanno valutato questo parametro tramite vari questionari e risulta che i fibromialgici abbiano difficoltà ad addormentarsi, si svegliano molto frequentemente, dormono meno ore e il sonno non è ristoratore, dando sintomi a livello cognitivo come conseguenza di questa insoddisfazione. I disturbi del sonno sono diventati nel tempo sempre più rappresentativi della Sindrome Fibromialgica, a questi si aggiungono nello specifico l'apnea ostruttiva nel sonno e la sindrome delle gambe senza riposo (in particolare nei pazienti maschi). Questi disordini, oltre che ad essere legati alla bassa qualità del sonno, sono associati anche al dolore, all'affaticamento ed altri sintomi severi (calcolati con la FIQ, Fibromyalgia Impact Questionnaire). Le difficoltà nel dormire sono aggravate da alcune comorbidità importanti, come ad esempio la depressione, il dolore, la severità dei sintomi, l'ansia, la disabilità e lo stress costanti, oltre alla attività fisica. Il rapporto che c'è tra il dolore e la qualità del sonno è bidirezionale, infatti, dopo una notte di difficoltà nel sonno, nei soggetti si rileva un aumento dell'intensità del dolore il giorno seguente; il dolore che cresce, però, porta ad una qualità di riposo ancora peggiore, per poi ripetersi nuovamente. Se un soggetto ha avuto un periodo di povera qualità del sonno, allora un prolungato potrebbe aiutare nel recupero dallo dall'affaticamento accumulato nei giorni, altrimenti, come già detto precedentemente, un accumulo di ore di sonno può portare a sintomi di carattere cognitivo come la depressione e l'ansia oltre ad un aumento dello

Circa il 75% dei pazienti fibromialgici soffre di *fatigue*, infatti, vi è un considerevole legame fra la Fibromialgia e la "astenia" o CFS (Chronic Fatigue Syndrome), secondo numerosi studi e questionari sulla popolazione. Questo sintomo è più presente nella Fibromialgia in confronto ad altre patologie reumatiche, infatti, i fibromialgici considerano l'affaticamento come più intenso rispetto al dolore diffuso. Nonostante sia un sintomo molto presente tra i pazienti, nessuno riesce a dare una definizione chiara della *fatigue*. Anche alcune misure di outcome hanno tentato una descrizione della

stress e delle limitazioni funzionali [21].

sensazione che si prova durante l'affaticamento (ad esempio la OMERACT, Outcome Measures in Rheumatology, e PROMIS, Patient-Reported Outcomes Measurement Information System), ma senza risultati soddisfacenti.

La definizione più dettagliata che è stata rilevata grazie al questionario OMERACT ha individuato l'affaticamento come una sensazione fisica, emotiva e mentale/cognitiva [21], simile alla sensazione riferita durante l'influenza o in mancanza di sonno [20]. L'unico strumento che si ha in possesso per valutare questa tipologia di sintomo multidimensionale è la Multidimensional Fatigue Inventory o la Multidimensional Assessment of Fatigue.

La *fatigue* è legata alla maggior parte dei sintomi che un paziente fibromialgico può provare, come il dolore, la rigidità, disturbi del sonno, ansia e depressione [21].

Altri sintomi importanti che caratterizzano la Sindrome Fibromialgica sono i disturbi cognitivi e sono riscontrabili nel 76% dei pazienti affetti da FM, con una intensità media > 6 in una scala da 0 a 10. Questi disturbi vengono descritti anche come "fibrofog" e comprende difficoltà di concentrazione, problemi di memoria, confusione mentale o una combinazione di questi.

Uno degli aspetti più identificativi delle disfunzioni cognitive è *l'attenzione*, un concetto che però è stato trattato dagli studi sempre in modo incompleto. L'attenzione aiuta un soggetto sano nei processi di allarme, di orientamento e nelle funzioni esecutive, ma se questa smette di funzionare nel modo corretto allora si avranno deficit di allarme e orientamento temporale (quello visivo non viene intaccato), oltre che in vari aspetti dei controlli esecutivi. Oltre l'attenzione abbiamo un secondo aspetto fondamentale, *l'inibizione cognitiva*, che ha come compito quello di aiutare nel mantenere la concentrazione focalizzata su ciò che si sta facendo nonostante la presenza di distrazioni esterne, ma nei pazienti fibromialgici questa viene alterata. Possiamo aggiungere un'altra competenza cognitiva impoverita, ovvero la "working memory" o *memoria operativa*, questo deficit include un decremento della fluidità verbale, della velocità di denominazione e del vocabolario personale.

Un sintomo da non sottovalutare nei pazienti è la depressione o i vari sintomi depressivi, questo disturbo cognitivo è solitamente controllato dalla corteccia prefrontale dorsolaterale (DLPFC), ma in questi soggetti c'è un grado di attivazione molto diminuito rispetto ai gruppi di controllo sani. A livello statistico troviamo una prevalenza di questo sintomo che si aggira tra il 20% e l'86% all'interno della popolazione fibromialgica, mentre tra il 13% e il 48 % è presente il "major depressive disorder" (MDD).

Molti meno dati statistici sono presenti per l'ansia (altro sintomo rilevante della patologia), ma indicativamente la diffusione di questa varia tra il 27% e il 60% dei pazienti con FM; quindi, nettamente superiore rispetto ai gruppi di controllo con soggetti sani o rispetto alla popolazione generale; uno dei disordini principali che forma parte del contesto ansiogeno è il disturbo post-traumatico da stress (PTSD) [21].

È importante ricordare che le persone affette da patologie di dolore cronico possono sentirsi depresse o ansiose a causa della difficoltà nel gestire la sintomatologia [20].

Altri segni caratteristici possono essere le parestesie, o sensazioni di bruciore che possono rimandare il paziente a pensare di avere la sindrome del tunnel carpale, neuropatie o sclerosi multipla: molti si sottopongono a test per verificare la loro presenza, i cui risultati dimostrano una situazione normale. Alcuni sperimentano la cefalea (di tipo muscolo-scheletrico) o l'emicrania, oppure dolori addominali, stipsi o diarrea frequenti, spasmi vescicali che costringono i soggetti a urinare con frequenza. Proprio per la presenza di un numero elevato di sintomi è indicato un approccio terapeutico multimodale, che vada a educare il paziente, renderlo cosciente della patologia e gli permetta di avere un supporto di tipo farmacologico, fisico e psicologico [20].

7. Eziopatogenesi e ipotesi patogenetiche

Le ipotesi patogenetiche riguardo la patologia fibromialgica sono molteplici, negli anni sono state fatte numerose ricerche per riuscire a formulare una ipotesi concreta a riguardo.

Le revisioni svolte da Park e Ablin si sono soffermate sull'aspetto genetico della FM, andando a ricercare uno specifico gene polimorfico coinvolto nelle vie serotoninergiche, dopaminergiche e catecolaminergiche, sottolineando il suo ruolo nello sviluppo della Fibromialgia. Nella ricerca di *Inanir et al.* (studio di coorte) è stato trovato un punto comune tra l'enzima di conversione dell'angiotesina e il gene del Metilen-tertraidrofolato reduttasi (MTHFR C677T) e lo sviluppo della sindrome, oltre ad un legame fra il gene stesso e il sintomo di rigidità. Un interessamento genetico viene studiato ulteriormente dalla ricerca di Rodriguez-Rodriguez et al. che ha confrontato la presenza di fattori di rischio genetici associati alla presenza di specifici sintomi e la severità della FM. È stato analizzato un array genetico di 320 nucleotidi (chiamato SNPs) da un insieme di 564 pazienti; la cosa più interessante che è stata estrapolata da questo corredo genetico è la presenza di una mutazione del recettore tachichinina 1 (TACR1), causa della Sindrome di Sjögren in soggetti affetti da Sindrome Fibromialgica. Un'ipotesi suggestiva è quella di Staud et al. riguardante l'infiammazione delle citochine, detta anche "sickness response", e il legame fra il sistema immunitario e la Sindrome Fibromialgica; sono stati studiati i sintomi e le anormalità scatenati dalla infiammazione delle citochine ed è stato individuato il loro ruolo nello sviluppo della patologia, in particolare della sintomatologia dolorosa e dell'analgesia. Un'altra ricerca è stata svolta grazie alla biopsia della pelle dei pazienti fibromialgici, da cui si è riusciti a scovare una disfunzione mitocondriale importante, in particolare una ridotta attività della catena di trasporto degli elettroni con conseguente riduzione dei livelli bioenergetici, e al contrario un incremento dei livelli di stress ossidativo. Queste scoperte hanno supportato il ruolo dello stress di tipo ossidativo, la disfunzione mitocondriale e l'infiammazione come eventi interdipendenti nell'alterazione dei nervi periferici con il loro conseguente danneggiamento [22].

Nel 2024 è stata svolta una revisione sulle cause eziopatogenetiche alla base della Fibromialgia, andando ad analizzare le ricerche svolte nell'anno precedente (2023); sono state estrapolate diverse risposte, ma non sono considerate definitive dato che le opinioni degli esperti sono risultate divergenti tra loro:

Meccanismo immunologico e neuroinfiammazione: secondo Caxaria et al.
 c'è un interessamento dei neutrofili nella formazione del dolore cronico

diffuso, dato il loro ruolo pro-nocicettivo; è stato applicato un approccio traslazionale posteriore per documentare l'infiltrazione dei neutrofili all'interno dei gangli dorsali, studiando gli effetti di una infiltrazione degli stessi all'interno di umani e topi, dimostrando tramite delle tecniche immunoistochimiche la loro attività pro-nocicettiva. La neuroinfiammazione, invece, è stata investigata tramite il PET (Positron Emission Tomography, Figura 3) utilizzando dei radio-ligandi capaci di legarsi alla proteina trasportatrice 18 kDA (TSPO). Il DPA-714 è un ligando selettivamente legato alla proteina TSPO, la cui distribuzione volumica viene analizzata in 28 regioni del cervello; è stato documentato che i pazienti con Fibromialgia rispetto a gruppi di controllo sani presentano una distribuzione maggiore nella circonvoluzione post-centrale destra, nella occipitale destra e nella temporale destra. Lo studio effettuato (Mueller et al.) evidenzia la FM come una condizione neuroinfiammatoria, che può essere rilevata grazie ai radiotraccianti per l'imaging con il PET [23].

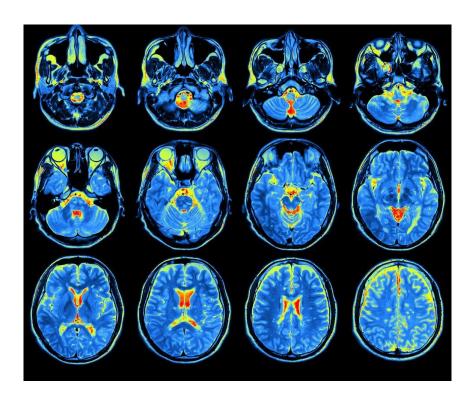


Figura 3: 11 ottobre 2018, visualizzazione dell'infiammazione diffusa mediata tramite cellule gliali, nel cervello dei pazienti fibromialgici [24]

- Coinvolgimento dei nervi periferici: molti studi, recentemente, si sono focalizzati sulla ricerca di neuropatie delle piccole fibre nel contesto della Fibromialgia. Uno studio ha condotto una analisi comparativa fra un gruppo di pazienti con neuropatie delle piccole fibre e FM con un secondo gruppo che presentava solo la neuropatia. Le differenze principali sono state trovate a livello delle caratteristiche sensoriali, dato che il primo gruppo ha presentato un fenotipo sensoriale normale e manifestazioni di iperalgesia termica e meccanica; mentre il secondo ha mostrato una predominante perdita del fenotipo sensoriale e iperalgesia meccanica. La somiglianza tra i profili sensoriali crea, però, molta difficoltà nella diagnosi differenziale fra pazienti dei gruppi sopracitati. Un altro studio ha preso in esame l'utilità della conduzione elettrochimica della pelle (ESC) come mezzo per valutare l'integrità delle fibre periferiche autonomiche. Il 20% dei pazienti valutati ha mostrato una ridotta funzionalità della ESC, mostrando di conseguenza una pronunciata predisposizione al dolore centralizzato (nella FM questo dolore prodotto dalle fibre nervose periferiche è alla base dei sintomi più disabilitanti) [23].
- Sensibilizzazione centrale: grazie alla tecnologia della 1H-MRS (*Proton Magnetic Resonance Spectroscopy*) si è in grado di visualizzare i cambiamenti a livello di eccitazione ed inibizione dei neurotrasmettitori nel cervello dei pazienti con Sindrome Fibromialgica. Grazie alla strumentazione indicata si è riusciti a calcolare le concentrazioni di glutammato e di acido γ-amminobutirrico (GABA) all'interno dell'insula anteriore. Evocando un dolore pressorio sostenuto si è scoperto che i livelli di eccitazione dei neurotrasmettitori, relativi agli inibitori della insula anteriore, sono aumentati ed è stato scovato il loro ruolo da modulatori di una migliore connettività tra l'insula anteriore e la rete di base attraverso una minore comparsa di modelli di co-attivazione che includono le reti di attenzione, oltre alla presenza di una co-attivazione di reti sensorimotorie [23].
- Biomarkers: grazie ad uno studio sugli mi-RNA (MicroRNA), ovvero degli RNA non codificanti capaci di regolare l'espressione genica in un livello posttrascrizionale, si è compreso il loro ruolo in un numerosi processi psicologici.

Questi, negli ultimi anni, sono stati principalmente impiegati nella diagnosi, come "biomarkers diagnostici". Questo studio (Canadese) ha rivelato che, comparando un gruppo di fibromialgici ad uno composto da soggetti sani, 11 tipologie di mi-RNA, precedentemente correlati alla patologia della encefalomielite mialgica (ME/CFS, myalgic encephalomyelitis), sono significativamente ridotte nei pazienti con FM. Alcuni di questi biomarkers hanno rivelato una profonda correlazione con sintomi della Fibromialgia (come il dolore, ad esempio). Grazie ad alcuni mi-RNA si è riusciti a raggiungere un obiettivo, ovvero quello di distinguere le patologie di Fibromialgia ed Encefalomielite mialgica, data la quantità ridotta nella FM e la loro sovraespressione nella ME/CFS [23].

8. Fattori ambientali

I fattori di rischio che sono stati individuati, alla base della patologia fibromialgica, includono la predisposizione genetica, l'essere di genere femminile e il clima, i quali vengono aggravati da alcuni fattori ambientali scatenanti come le infezioni croniche, le vaccinazioni, oltre a traumi di tipo fisico e psicologico, ma per quanto riguarda il clima, in particolare, le variazioni delle condizioni di temperatura e influenzano meteorologiche modo in importante la sindrome (*Tabella 4*). Inoltre, come indicato nella eziopatogenesi, gli studi più recenti indicano un coinvolgimento di polineuropatie di piccole fibre nervose periferiche e disfunzioni dei nocicettori [25].

Factor	Effect on FM symptoms					
Climatic and seasonal variations Barometric pressure	Can worsen pain, especially before storms.					
Temperature	Cold increases stiffness and pain; heat exacerbates fatigue					
Seasonal changes	Align with symptom fluctuations in FM.					
Pollution						
Air pollution	May worsen symptoms as a result of inflammation and oxidative stress					
Water pollution	No direct evidence					
Xenobiotics						
Chemical exposure	May exacerbate symptoms as a result of increased sensitivity and oxidative stress					
Infections Chronic infections	Associated with an increased incidence					
	of FM, but causality unclear.					
Electromagnetic fields (EMF)	er voi naero					
EMF exposure	Can trigger or worsen FM symptoms.					
Traumatic stress						
Emotional and physical traumas	Linked to changes in brain function and chronic pain.					
Nutrition	SERIE NO SE SEASON MO DE LOS					
Dietary factors	Obesity, food allergies, and certain additives can exacerbate symptoms.					
Microbiome						
Gut microbiota	Altered microbiome can influence FM symptoms.					

Tabella 4: classificazione dei fattori predisponenti della FM, con i loro effetti sui sintomi della patologia [25]

- Effetto delle variazioni climatiche e stagionali: le variazioni di pressione barometrica e delle temperature in modo significante affliggono in modo importante i sintomi della FM. Le fluttuazioni di pressione barometrica possono peggiorare vistosamente il dolore nei pazienti (per esempio, quando avvengono prima dell'avvento di un/a tornado/tempesta), infatti, in uno studio è stato rilevato che una bassa pressione e un'alta umidità scatenano un incremento del dolore e dello stress. La temperatura, a sua volta, intensifica i sintomi percepiti come la rigidità e il dolore nel caso di un abbassamento della stessa, mentre il caldo va ad aumentare l'affaticamento. I cambi stagionali sono associati a SAD (seasonal affective disorder) e fluttuazioni dei sintomi, ma le evidenze indicano delle discordanze di opinioni, tra chi ha osservato influenze sulla severità dei sintomi e chi non ha trovato alcun impatto significativo [25].
- Effetto dell'inquinamento di aria e acqua: ricerche hanno rilevato un incremento dei sintomi causato dall' inquinamento dell'aria, con la conseguente formazione di infiammazione sistemica e stress ossidativo (la sua implicazione nello sviluppo della Fibromialgia ha enfatizzato l'interesse per trattamenti con metalli pesanti e approcci terapeutici completi). Per quanto riguarda l'inquinamento dell'acqua i risultati sono poco chiari, dato che alcune ricerche lo definiscono come non influente rispetto ai sintomi della FM ed al contrario uno studio svolto nel Sud-Ovest della Svezia ha individuato come il consumo di acqua acida ha portato a problemi di salute, mentre l'acqua alcalina non ha avuto conseguenze rilevanti [25].
- **Xenobiotici**: sono sostanze chimiche esterne al corpo umano: droghe, inquinanti e cosmetici. È stato ipotizzato un loro coinvolgimento nello sviluppo dei sintomi, andando a incrementare la sensibilità chimica, lo stress ossidativo, la disbiosi intestinale e gli effetti del sistema nervoso centrale. La ipersensibilità ai metalli (tipica di FM e CFS) è causata, invece, da una esposizione prolungata ai metalli pesanti e al fumo. Negli individui più suscettibili affetti da Fibromialgia, è facilmente riscontrabile una sindrome infiammatoria/autoimmune indotta da adiuvanti (*ASIA syndrome*) ambientali che scatenano reazioni immunitarie; sono comuni all'interno di vaccini o

- impianti siliconati che conferiscono una sintomatologia variabile, dall'affaticamento, al dolore, fino ai disordini del sonno. È importante sottolineare come questi fattori possano aiutarci a comprendere i tipi di trattamenti o varie indicazioni su come gestire gli stessi, ovvero considerando l'utilizzo di stimolanti del sistema immunitario e fattori ambientali [25].
- Infezioni: il rapporto che c'è fra il dolore cronico diffuso, la FM e le infezioni o vaccinazioni è sfaccettato. Ci sono evidenze che riportano una incidenza della Fibromialgia e del dolore cronico di livelli elevati nei pazienti con infezioni (disturbo di Lyme, HIV, HCV e altre infezioni da micoplasma come HBV, HTLV I e parvovirus B19). Per quanto riguarda il legame tra le vaccinazioni e FM o dolore cronico non ci sono abbastanza prove che ne verifichino la certezza. Un esempio è dato dal COVID-19, la pandemia scaturita da questa patologia ha introdotto delle altre complessità andando ad aggravare i sintomi della Sindrome Fibromialgica a causa dello stress, risposta immunitaria mediata dalla infezione, interruzione delle cure, ridotta attività fisica e le conseguenze del long-COVID. Quest ultimo è aumentato in percentuale di prevalenza dall'inizio della pandemia (10-80% dei casi postinfezione) e presenta molti sintomi simili alla FM, come lo sviluppo di stress ed ansia, causati principalmente dal periodo vissuto, più che per l'infezione stessa; infatti, non ci sono dei markers biologici che indichino la presenza o meno di questa condizione e, altrettanto, non esiste un trattamento specifico che abbia successo negli outcomes. Questo ci suggerisce come dovremmo studiare sia le dinamiche fisiche che psicologiche delle sindromi post-virali [25].
- Stress traumatico: molte volte la Fibromialgia viene considerata come una manifestazione dello stress emozionale relazionato ad un precedente trauma o eventi che hanno provocato stress elevato e di conseguenza dei cambiamenti nelle funzioni cerebrali (sensibilità centrale ed elevata attivazione nervosa). Lo stress psicologico, come il PTSD (disturbo post-traumatico da stress), è collegato allo sviluppo di FM; infatti, troviamo un elevata quantità di cortisolo relazionato a traumi passati, suggerendo una relazione con il dolore diffuso. Alcuni studi con la RM (risonanza magnetica) hanno visto che i pazienti

fibromialgici sono affetti da alterazioni nel processamento del dolore, incluse modificazioni a livello dei neurotrasmettitori, cui segue una disordinata modulazione del dolore. Delle ricerche genetiche hanno mostrato la presenza di fattori predisponenti come l'allele Apo E4 e un mi-RNA alterato che portano allo sviluppo di FM e un aumento della severità del dolore. Molto spesso c'è relazione tra la FM e traumi di carattere psicologico; spesso i pazienti riportano traumi passati, come l'abuso emotivo e sessuale in età giovanile, che sono associati con la depressione e incrementano le possibilità di sviluppo dei Fibromialgia, a causa dei fattori endocrini (alterazione della secrezione di cortisolo) con ruolo di mediatori. La letteratura mette in relazione il trauma emotivo e la FM, si vanno a studiare i fattori genetici, la funzionalità autonomica simpatica e la trasmissione con neurotrasmettitori [25].

9. Diagnosi

Il gold standard per la diagnosi di fibromialgia, nonostante la disponibilità di numerosi strumenti diagnostici, rimane l'esame clinico effettuato dal reumatologo. Tuttavia, esistono diversi questionari somministrabili ai pazienti, sia per valutare il numero di sintomi presenti, sia per determinare la gravità della loro condizione. Una revisione sistematica ha preso in considerazione molteplici questionari, come il FIQR (Revised Fibromyalgia Impact Questionnaire) e il FAS (Fibromyalgia Assessment Status), escludendo però alcuni strumenti più moderni, come la versione modificata del FAS (FASmod) e la PSD (Polysymptomatic Distress Scale). I limiti di queste scale di valutazione risiedono nell'applicazione di punti di taglio su scala numerica, il che porta alla perdita di alcune informazioni; per questo motivo, l'approccio diagnostico a una condizione come la fibromialgia dovrebbe essere di tipo dimensionale, ossia basato sulla valutazione di uno spettro ampio piuttosto che sull'uso di criteri dicotomici (ripartiti in due categorie) [23].

Si è cercato di individuare misure cliniche valide e replicabili per diagnosticare la fibromialgia, ma l'effettiva mancanza di tali misure ha rappresentato un grande problema per la gestione clinica e la ricerca. Infatti, la natura soggettiva dei sintomi e l'assenza delle

misure sopra citate hanno comportato una sottovalutazione della sindrome e una minore accettazione sociale [27]. Negli ultimi decenni, sono state impiegate molte risorse per migliorare le modalità di diagnosi della fibromialgia, in particolare riguardo ai criteri diagnostici e di screening (Figura 4). L'ACR (American College of Rheumatology) ha introdotto nel 1990 una serie di criteri per consentire la distinzione della patologia da altri disturbi del dolore cronico [26].

Di solito, la diagnosi richiede diversi anni per essere completata, con pazienti che si sottopongono a numerose visite da diversi medici specialisti. Per questo motivo, i criteri diagnostici sono di primaria importanza per migliorare la ricerca e comprendere più approfonditamente questo problema [27]

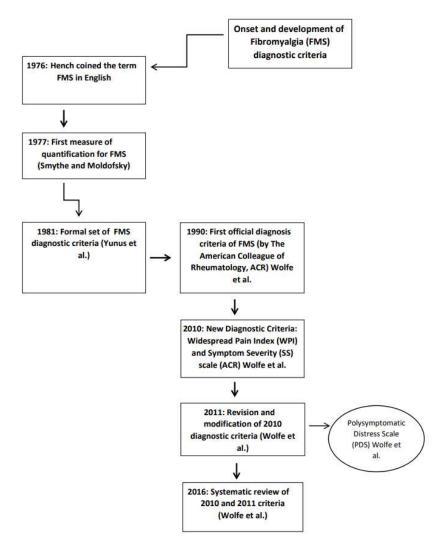


Figura 4: storia dello sviluppo dei criteri diagnostici della Fibromialgia [27]

9.1. Definizione dei criteri diagnostici ACR (1990) e diagnosi

Nel 1990, l'ACR ha proposto i primi criteri diagnostici ufficiali e ha reso noto il termine "sindrome fibromialgica" in sostituzione di fibrositis. Alla base di questi criteri c'è la definizione di tender points, ovvero delle zone che rispondono con dolore a una pressione di 4 kg/cm² o superiore; questi punti si trovano in 18 aree (bilateralmente) del corpo. Per effettuare una diagnosi utilizzando questi criteri, è necessaria la presenza di almeno 11 dei 18 tender points (Figura 6). Per essere considerato patologico, il dolore pressorio deve durare per almeno 3 mesi nella maggior parte delle regioni corporee. Tuttavia, i criteri del 1990 (Figura 5) sono stati criticati a causa della loro limitata validità predittiva [27] e per il fatto che la fibromialgia non veniva considerata un vero e proprio disturbo medico (una critica che è stata mossa per due decenni) [28]. Il motivo principale di queste critiche era l'impossibilità di rendere questa tecnica diagnostica standardizzata e applicabile a ogni clinica di assistenza sanitaria primaria. Inoltre, tali criteri non tengono in considerazione i disturbi del sonno o l'affaticamento e concettualizzano la sindrome come un "all or nothing" (tutto o niente), facendo riferimento esclusivamente alla presenza o meno di tender points, senza considerare la progressione continua della patologia. Infatti, alcuni pazienti diagnosticati con questi criteri, dopo un periodo di miglioramento o in seguito a errori di misurazione, non soddisfano più gli stessi criteri (circa il 30% dei pazienti diagnosticati) [27].

1. History of chronic widespread pain Definition. Pain is considered widespread when all of the following are present: pain in the left side of the body, pain in the right side of the body, pain above the waist, and pain below the waist. Additionally, axial skeletal pain (cervical spine or anterior chest or thoracic spine or low back) must be present. In this definition, shoulder and buttock pain is regarded as pain for each involved side. "Low back" pain is considered lower segment pain.
2. Pain in 11 of 18 tender point sites on digital palpation
Definition. Pain, on digital palpation, must be present in at least 11 of the following 18 sites:

Occiput: bilateral, at the suboccipital muscle insertions.

Low cervical: bilateral, at the anterior aspects of the intertransverse spaces at C5 \sim C7.

Trapezius: bilateral, at the midpoint of the upper border.

Supraspinatus: bilateral, at origins, above the scapula spine near the medial border.

Second rib: bilateral, at the second costochondral junctions, immediately lateral to the junctions on upper surfaces.

Lateral epicondyle: bilateral, 2 cm distal to the epicondyles.

Gluteal: bilateral, in upper outer quadrants of buttocks in anterior fold of muscle.

Greater trochanter: bilateral, posterior to the trochanteric prominence.

Knee: bilateral, at the medial fat pad proximal to the joint line.

Digital palpation should be performed with an approximate force of 4 kg.

For a tender point to be considered "positive," the patient must state that palpation was painful, "Tender" is not considered "painful,"

Figura 5: criteri di classificazione della Fibromialgia del 1990 pubblicati dall'American College of Rheumatology [26]

Nel 1992 la patologia fu inclusa nell'ICD (International Classification of Diseases), ricevendo un riconoscimento a livello internazionale, sia da parte dei ricercatori che dalle istituzioni governative, oltre ad un riconoscimento accademico. Inoltre, la WHO (World Health Organization) ha riconosciuto anch'essa la FM come patologia ed è stata classificata come reumatismo di tipo non-legamentoso sotto il codice di M.79.7 [27].



Figura 6: rappresentazione della locazione dei 18 TD (tender points) descritti dall'ACR nel 1990 per la diagnosi di FM; riferimento a "Le Tre Grazie" di Jean-Baptiste Regnault (1793) [27]

9.2. Definizione dei criteri diagnostici ACR (2010) e diagnosi

Una nuova proposta di criteri diagnostici fu presentata nel 2010 dall'ACR (Figura 8), basandosi esclusivamente sull'uso di due scale di valutazione: il WPI (Widespread Pain Index) e la SS (Symptom Severity scale). La prima scala (WPI) comprende una lista di 19 aree di dolore (Figura 7) e il paziente indica quale punto è dolente. La SS, invece, include due parti: la SS2a, composta da 4 categorie (severità di affaticamento, sonno non ristoratore e sintomi cognitivi), valutabili con un punteggio da 0 a 3; e la SS2b, che consiste in una lista di 41 sintomi totali. Il paziente deve indicare se presenta o meno uno o più di questi sintomi. Sulla base del numero di sintomi riferiti, il paziente viene incluso in uno di quattro range scores: punteggio 0 (0 sintomi), punteggio 1 (1 a 10 sintomi),

punteggio 2 (11 a 24 sintomi) e punteggio 3 (25 o più sintomi). La SS deriva dalla combinazione delle due scale precedentemente descritte, con la SS2a che presenta un punteggio da 0 a 9 e una SS2b che totalizza un punteggio tra 0 e 3. Per avere una diagnosi corretta di fibromialgia, il punteggio deve essere: WPI \geq 7 e SS \geq 5, oppure WPI con un valore compreso tra 3 e 6 e SS \geq 9. Come nei criteri del 1990, i sintomi devono essere presenti per almeno 3 mesi. Il principale limite di questo tipo di diagnosi è dato dal fatto che la somministrazione di questi test è effettuata da una persona, la quale valuta i sintomi del paziente, creando potenziali bias legati alla soggettività del singolo individuo e rendendo difficile l'applicazione su larga scala [27].

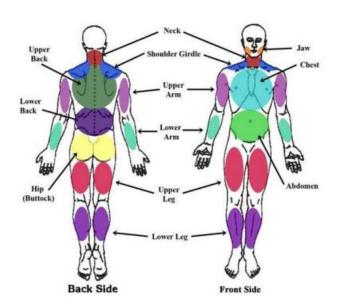


Figura 7: aree del corpo incluse nella scala WPI dei criteri diagnostici del 2010 pubblicati dall'ACR [27]

Criteria

A patient satisfies diagnostic criteria for fibromyalgia if the following three conditions are met:

- Widespread pain index (WPI) ≥7 and symptom severity (SS) scale score ≥5, or WPI 3~6 and SS scale score ≥9.
- 2. Symptoms have been present at a similar level for at least 3 months.
- 3. The patient does not have a disorder that would otherwise explain the pain.

Ascertainment

 WPI: note the number of areas in which the patient has had pain over the past week. In how many areas has the patient had pain? Score will be between 0 and 19.

Shoulder girdle, left; hip (buttock, trochanter), left; jaw, left; upper back;

Shoulder girdle, right; hip (buttock, trochanter), right; jaw, right; lower back;

Upper arm, left; upper leg, left; chest; neck;

Upper arm, right; upper leg, right; abdomen;

Lower arm, left; lower leg, left;

Lower arm, right; lower leg, right.

2. SS scale score:

Fatigue

Waking unrefreshed

Cognitive symptoms

For each of the three symptoms above, indicate the level of severity over the past week using the following scale:

0 = no problem

1 = slight or mild problems, generally mild or intermittent

2=moderate, considerable problems, often present and/or at a moderate level

3 = severe: pervasive, continuous, life-disturbing problems

Considering somatic symptoms in general, indicate whether the patient has:*

0 = no symptoms

1 = few symptoms

2 = a moderate number of symptoms

3 = a large number of symptoms

Figura 8: Criteri di classificazione per la Fibromialgia pubblicati nel 2010 dalla American College of Rheumatology [26]

9.3. Definizione delle revisioni dei criteri diagnostici del 2010

I criteri diagnostici pubblicati nel 1990 e nel 2010 sono gli unici ad essere stati ufficialmente riconosciuti dall'ACR. La prima revisione è stata effettuata nel 2011 (Wolfe et al.) ed ha modificato i criteri del 2010 (Figura 9); le modifiche sono state apportate per facilitare il loro utilizzo negli studi epidemiologici e comunitari, ma non per la diagnosi autosomministrata nel contesto clinico. Le modifiche principali consistevano nel sostituire la stima effettuata dal valutatore della misura dei sintomi dolorosi con la somma di tre sintomi specifici autodiagnosticati. I 41 sintomi descritti nella scala SS sono stati sostituiti da uno score di sintomi che va da 0 a 3, per un totale di tre items (assenza o presenza di mal di testa/emicrania, dolore o crampi addominali bassi, o sintomi depressivi non psichiatrici). Il cambiamento principale di questa revisione rispetto al 2010 è rappresentato dalla modifica del metodo di somministrazione e dalla tipologia

di domande poste nelle scale di valutazione. Inoltre, un limite emerso è la possibilità che un paziente possa essere diagnosticato con un'altra patologia primaria come causa del proprio dolore. I criteri sono stati validati in Spagna (Segura-Jiménez et al.) e in Giappone, con una sensibilità dell'88,3% per il primo e del 64% per il secondo, mentre la specificità si attesta sul 91,8% nel primo e sul 96% nel secondo, per discriminare tra pazienti con fibromialgia e pazienti sani o con altre patologie.

Criteria

A patient satisfies the modified ACR 2010 fibromyalgia diagnostic criteria if the following three conditions are met:

- 1. Widespread pain index (WPI) ≥7 and symptom severity score ≥5 or WPI of 3~6 and symptom severity score ≥9.
- 2. Symptoms have been present at a similar level for at least 3 months.
- 3. The patient does not have a disorder that would otherwise sufficiently explain the pain.

Ascertainment

 WPI: note the number of areas in which the patient has had pain over the past week. In how many areas has the patient had pain? Score will be between 0 and 19.

Shoulder girdle, left; hip (buttock, trochanter), left; jaw, left; upper back;

Shoulder girdle, right; hip (buttock, trochanter), right; jaw, right; lower back;

Upper arm, left; upper leg, left; chest; neck;

Upper arm, right; upper leg, right; abdomen;

Lower arm, left; lower leg, left;

Lower arm, right; lower leg, right.

2. Symptom Severity Score: fatigue; waking unrefreshed; cognitive symptoms.

For each of these three symptoms, indicate the level of severity over the past week using the following scale:

0 = no problem

- 1 = slight or mild problems; generally mild or intermittent
- 2 = moderate; considerable problems; often present and/or at a moderate level
- 3 = severe: pervasive, continuous, life-disturbing problems

The Symptom Severity Score is the sum of the severity of the three symptoms (fatigue, waking unrefreshed, and cognitive symptoms) plus the sum of the number of the following symptoms occurring the previous 6 months: headaches, pain or cramps in the lower abdomen, and depression $(0 \sim 3)$. The final score is between 0 and 12.

Figura 9: Revisione dei criteri diagnostici del 2010, effettuata nel 2011 da Wolfe et al. e confermati dalla American College of Rheumatology [26]

Successivamente, nel 2016, sono stati revisionati sia i criteri ACR del 2010 che quelli del 2011 (Figura 10). Sono state evidenziate molte limitazioni, come un linguaggio e definizioni imprecise, poca chiarezza nella diagnosi quando si confronta la fibromialgia con altre patologie, difficoltà nell'escludere alcune sindromi dolorose regionali e limitazioni nella validità e riproducibilità della diagnosi in un contesto clinico (mentre è possibile in un contesto di ricerca). Secondo i criteri del 2016, la diagnosi deve rispettare alcune condizioni: presenza di dolore diffuso (in almeno 4 delle 5 regioni, di cui 4 quadranti e 1 assiale), sintomi presenti con simile intensità per almeno 3 mesi, scala WPI \geq 7 e SS \geq 5, oppure WPI tra 4 e 6 e SS \geq 9. Inoltre, la diagnosi di fibromialgia è valida

indipendentemente da altre diagnosi, ma non esclude la presenza di altre patologie clinicamente rilevanti. La revisione del 2016 unisce quindi i criteri pubblicati nel 2010 con le modifiche apportate nel 2011, creando un unico metodo che possa essere utilizzato dai pazienti o dai valutatori stessi. I criteri del 1990 e del 2016 diagnosticano la fibromialgia in modalità diverse: il primo si concentra sull'aspetto più periferico del dolore (allodinia) e ricerca i tender points, mentre il secondo focalizza l'attenzione sulla percezione centrale del dolore.

```
A patient satisfies the modified 2016 fibromyalgia criteria if the following three conditions are met:

    Widespread pain index (WPI) ≥7 and symptom severity scale (SSS) score ≥5, or WPI of 4~6 and SSS score ≥9.

  2. Generalized pain, defined as pain in at least four of five regions, must be present. Jaw, chest, and abdominal pain are excluded
    from the generalized pain definition.
  3. Symptoms have been generally present for at least 3 months.
  4. A diagnosis of fibromyalgia is valid irrespective of other diagnoses. A diagnosis of fibromyalgia does not exclude the presence
    of other clinically important illnesses.
Ascertainment
  1. WPI: note the number of areas in which the patient has had pain over the past week. In how many areas has the patient had
    pain? Score will be between 0 and 19
                  Left upper region (Region 1)
                                                                                 Right upper region (Region 2)
                    Jaw, left
                                                                                   Jaw, right
                    Shoulder girdle, left
                                                                                   Shoulder girdle, right
                    Upper arm, left
                                                                                   Upper arm, right
                    Lower arm, left
                                                                                   Lower arm, right
                  Left lower region (Region 3)
                                                                                 Right lower region (Region 4)
                    Hip (buttock, trochanter), left
                                                                                   Hip (buttock, trochanter), right
                    Upper leg, left
                                                                                   Upper leg, right
                    Lower leg, left
                                                                                   Lower leg, right
                  Axial region (Region 5)
                    Neck
                    Upper back
                    Lower back
                    Chest
                    Abdomen
  2. SSS score
      Fatigue
      Waking unrefreshed
      Cognitive symptoms
      For each of the three symptoms above, indicate the level of severity over the past week using the following scale:
       1 = slight or mild problems, generally mild or intermittent
       2 = moderate, considerable problems, often present and/or at a moderate level
       3 = severe: pervasive, continuous, life-disturbing problems
The SSS score is the sum of the severity scores of the three symptoms (fatigue, waking unrefreshed, and cognitive symptoms) (0~9),
 plus the sum (0 \sim 3) of the number of the following symptoms the patient has been bothered by that occurred during the previous
    1. Headaches (0~1)
   2. Pain or cramps in lower abdomen (0~1)
    3. Depression (0~1)
The final symptom severity score is between 0 and 12
The fibromyalgia severity scale is the sum of the WPI and SSS
```

Figura 10: Revisione dei criteri diagnostici pubblicati nel 2010 e nel 2011, effettuata nel 2016 da Wolfe et al. e approvata dall'American College of Rheumatology [26]

9.4. Diagnosi differenziale

Secondo i criteri pubblicati dall'ACR, una diagnosi di tipo definitivo può essere compiuta quando nessun altro tipo di disturbo o patologia possa spiegare la

natura dei sintomi. Ad esempio, vi sono stati episodi di pazienti diagnosticati con FM, nonostante l'origine del loro affaticamento e dei dolori muscolari era stato causato da anemia o ipotiroidismo (bastava essere sottoposti ad un esame del sangue). Altri furono diagnosticati come fibromialgici, ma dopo test più specifici il loro disturbo fu ricondotto all'artrite reumatoide, spondilite anchilosante, disturbo di Lyme, linfoma o altri carcinomi in fase iniziale. Questo problema di diagnosi errata è diventato molto importante nel tempo ed è stato causato da errori molteplici e frequenti dal punto di vista dell'esame diagnostico.

Molti pazienti sono stati esaminati, presentavano dolore cronico diffuso, affaticamento, poca energia e disturbi del sonno. Molti sono stati visti da un medico primario e successivamente sono stati indirizzati ad un reumatologo, il quale ha diagnosticato la presenza di Fibromialgia. Ma, questi pazienti non hanno risposto bene ad alcune delle tipologie di trattamento proposte e hanno continuato ad avere dolore cronico e vari sintomi, nonostante gli interventi molteplici e suggeriti dalla letteratura [29].

La diagnosi differenziale dei pazienti che presentano dolore diffuso/affaticamento è stata suddivisa in due categorie principali: Classica FM e Pseudo FM (*Figura 11*).

La Classica FM viene diagnosticata ai pazienti che presentano significante un disturbo del sonno, depressione, traumi cranici, sindrome ansiogena e/o altre tipologie di disfunzioni del SNC (Sistema Nervoso Centrale) che possano portare ad un processo di stimolazione sensoriale alterato. Essi sperimentano un sintomo chiamato "allodinia", ovvero un processo del sistema nervoso che trasforma uno

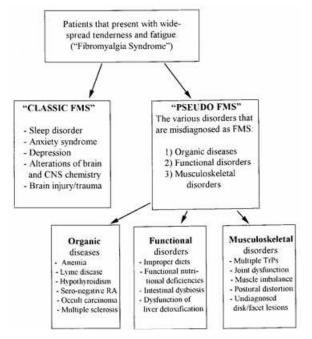


Figura 11: Rappresentazione della riclassificazione della Sindrome Fibromialgica (FM)

stimolo innocuo e non doloroso in uno molto intenso e doloroso. A livello terapeutico queste persone rispondono in modo positivo alla somministrazione di anti depressivi a basse dosi, *biofeedback*, ansiolitici e vari tipi di psicoterapia o tecniche di desensibilizzazione.

La categoria delle Pseudo FM deriva dal latino "pseudo" che significa "falso". Secondo il Journal of Manipulativa and Physiological Therapeutics questo termine indica un gruppo di diagnosi di FM errate, soprattutto causate dalla presenza di dolore cronico diffuso e affaticamento. Le sottocategorie in cui si divide questo macro insieme sono: disordini organici, disordini funzionali e disordini muscoloscheletrici. Queste rappresentano altre tipologie di disturbi, che però hanno la particolarità di avere sintomi simili alla Classica FM, i quali hanno portato ad un errore durante l'esame iniziale che ha condotto ad una diagnosi sbagliata [29].

10.Terapia

La gestione di questa patologia presenta diverse sfide a causa della comprensione incompleta delle sue cause e delle limitate prove scientifiche di terapie efficaci, andando a complicare l'approccio dei pazienti alla malattia. La multifattorialità e la visione biopsicosociale della Sindrome Fibromialgica e di altre sindromi con dolore cronico hanno fatto sorgere domande, ovvero se la Fibromialgia sia da considerare come una entità nosologica o semplicemente una manifestazione di ipersensibilizzazione del SNC. Questa sensibilizzazione agli stimoli dolorosi è considerata il meccanismo patofisiologico principale per lo sviluppo della FM e da qui si sono sviluppate le idee per la somministrazione di contromisure di tipo farmacologico e non farmacologico [30].

10.1. Prevenzione e educazione alla sindrome fibromialgica

Nell'ambito della prevenzione primaria, siamo a conoscenza di alcuni fattori di rischio che potrebbero essere controllati. Una modifica che può essere attuata con relativa facilità è un cambiamento parziale dello stile di vita, come, ad esempio, la dieta e l'esercizio fisico. È possibile intervenire anche a livello psicologico, attraverso la psicoterapia e soluzioni farmacologiche per

trattare la depressione, l'ansia e il Disturbo Post-Traumatico da Stress (PTSD). È importante prevenire traumi fisici, trattare il dolore acuto o cronico localizzato, cercare di ridurre lo stress lavorativo e garantire assistenza sociale, assicurazione sanitaria e immunizzazione da virus e batteri. Uno studio condotto da Mork et al. (insieme a colleghi) ha riportato informazioni interessanti riguardo all'analisi del livello di BMI. Lo studio si è basato sul follow-up a lungo termine (11 anni) di 15.990 donne senza fibromialgia o altre patologie all'inizio della ricerca. I risultati hanno evidenziato che il livello di BMI è molto importante; infatti, le donne obese o in sovrappeso hanno avuto una probabilità del 60-70% maggiore di sviluppare questa sindrome. Inoltre, esaminando l'effetto combinato dell'esercizio e del BMI, si è riscontrata un'importante differenza tra coloro che sono obese o in sovrappeso e conducono meno di un'ora di esercizio fisico a settimana e chi, invece, ha un BMI normale e riesce a esercitarsi per più di un'ora a settimana; l'incidenza della fibromialgia è nettamente più elevata nel primo gruppo di donne, quasi il doppio rispetto al secondo gruppo. Detto ciò, sia la prevenzione primaria che quella secondaria sono vitali per la gestione del disturbo e dello stato di salute, ma gli studi condotti non sono del tutto certi nei loro risultati. Proprio per questo, secondo Yonatan Shneor Patt et al., il miglioramento della conoscenza da parte della comunità medica e l'acquisizione di maggiori informazioni su questa sindrome possono portare a una migliore comprensione della patologia e a una maggiore collaborazione da parte dei pazienti e degli operatori sanitari. Le raccomandazioni pubblicate da EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) per la fibromialgia indicano di focalizzarsi sull'educazione del paziente e sugli interventi non farmacologici. L'educazione è una delle chiavi principali per la salute nel mondo, consentendo alle persone di controllare il contesto sociale in cui si trovano, preparandole al miglioramento, alla presa di decisioni, alla partecipazione sociale e alla modifica del proprio stile e della qualità di vita. Per facilitare il miglioramento, il paziente viene sottoposto a programmi di ottimizzazione della salute grazie alla guida di professionisti di diverse aree, che offrono consigli su come gestire il dolore e i problemi associati allo stile di vita. È importante sottolineare che l'educazione del paziente aiuta il terapista grazie alla partecipazione attiva del paziente al trattamento, portando benefici a livello biopsicosociale e migliorando la qualità della vita. Infine, una migliore comprensione della natura della malattia, dell'origine del dolore e della sensibilizzazione centrale permette risultati migliori, riformulando il concetto di dolore e cambiando le condizioni inadeguate di gestione del dolore, così come l'atteggiamento nei confronti del dolore e le disfunzioni fisiche. Le modalità di trattamento applicabili alla sindrome fibromialgica sono molteplici; possiamo optare sia per la somministrazione di trattamenti farmacologici che non, ma è preferibile adottare un approccio multifattoriale, unendo i diversi tipi di trattamento per raggiungere risultati più soddisfacenti.

10.2. Trattamento farmacologico

Il trattamento farmacologico è un'alternativa molto valida per la gestione della patologia in questione; se prescritto assieme a un approccio non farmacologico, può portare a miglioramenti più incisivi rispetto a una sola tipologia di trattamento. Le tipologie di farmaci utilizzati sono: Milnacipran, Duloxetine, Pregabalin, Mirogabalin, Lacosamide e Cannabinoidi.

- SNRIs (Selective Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors): "SNRIs è usato per il trattamento di Fibromialgia, ad esempio milnacipran e duloxetine" [33].
 - O Milnacipran: "Il Milnacipran è un farmaco approvato dalla FDA, parte degli SNRIs usati per il trattamento della Fibromialgia. È stato scoperto che ha effetto nella riduzione del dolore, affaticamento e dei disturbi del sonno associati" [33]. Molti studi hanno osservato gli effetti di questo farmaco, mostrando come abbia un effetto sui sintomi della FM, incrementando i livelli di neurotrasmettitori a livello delle vie inibitorie discendenti del SNC e inibendo la ricaptazione della serotonina-noradrenalina. Molto efficace è l'effetto sull'affaticamento (anche maggiore rispetto a quello della duloxetine). Gli effetti collaterali di questo trattamento

- comprendono nausea, mal di testa, ipertensione e sinusite. Prima di iniziare con la terapia vengono valutati gli effetti collaterali, la sintomatologia, le comorbidità e le preferenze per determinare se sia appropriato o meno applicarla [47].
- O Duloxetine: "Il Duloxetine è un farmaco approvato dalla FDA e parte degli SNRIs, utilizzato per il trattamento della Fibromialgia. È stato dimostrato uno suo effetto nella riduzione di dolore, affaticamento e depressione associati" [33]. Secondo le ricerche effettuate, la duloxetine può essere considerata efficace per la Fibromialgia, ma rispetto al placebo presenta effetti avversi maggiori. Non si è riusciti, però, a determinare la giusta dose di duloxetine; si è compreso che la dose corretta dipende dall'individuo e che la risposta al trattamento, come anche gli effetti avversi, dipendono dal corredo genetico del paziente [48].
- Anticonvulsivanti: "Usati per trattare la Fibromialgia, ad esempio pregabalin, mirogabalin e lacosamide" [33].
 - Pregabalin: "Il Pregabalin è una droga anticonvulsivante che ha ricevuto l'approvazione FDA per il trattamento della Fibromialgia. È stato dimostrato l'effetto nel ridurre il dolore, i disturbi del sonno e l'ansia associati" [33]. L'evidence-based ha valutato l'efficacia e la sicurezza di questo trattamento, che ha effetti sul dolore, sul sonno e sulle funzioni del paziente a dosi di 300-600 mg/giorno. È dimostrato quanto esso sia efficace, soprattutto se affiancato ad altri farmaci; tuttavia, il suo uso può portare anche a effetti negativi, come sonnolenza aumentata e vertigini. È un'opzione di trattamento valida per il controllo del dolore, ma anche per l'affaticamento, l'ansia e la depressione [49].
 - Mirogabalin: "Il Mirogabalin è un nuovo gabapentinoide sotto studio per il suo potenziale di trattamento della Fibromialgia"
 [33]. È una tipologia di farmaco che va ad agire sulle

- disfunzioni cognitive causate dal dolore, dall'affaticamento, dai disturbi del sonno, dall'ansia e dalla depressione. È stato effettuato un esperimento (Sluka model) su dei ratti che ha provato i miglioramenti dati dal Mirogabalin nei confronti delle disfunzioni cognitive (tipiche comorbidità dei pazienti con dolore cronico, neuropatie e anche la fibromialgia) [50].
- Lacosamide: "La Lacosamide è una medicazione anticonvulsivante che ha dimostrato effetti analgesici in modelli animali" [33]. La terapia con Lacosamide ha mostrato benefici dal punto di vista del dolore, ma questo trattamento non è stato riconosciuto per agire sulle condizioni dolorifiche. Molti pazienti hanno sperimentato effetti collaterali sottoponendosi al farmaco. È consigliato usarlo solo nel caso in cui gli altri trattamenti provati non riescano nel loro scopo e solo se il paziente ha le caratteristiche adatte per tollerare questa medicina [51].
- Cannabinoidi: "I1 CBD (Cannabidiol) il THC (Tetrahydrocannabinol) hanno ricevuto attenzioni dalla comunità medica per il loro potenziale di trattamento. Le loro composizioni interagiscono con il sistema endocannabinoide, andando a regolare il dolore, lo stato d'animo e il sonno" [33]. Molti studi hanno preso come riferimento i cannabinoidi come possibili soluzioni per la gestione della Fibromialgia. È stato investigato l'uso di nabilone, dronabinol, THC sintetico, Bedrocan, Bediol e Bedrolite (gli ultimi tre contengono sia THC che CBD in quantità differenti). La cannabis con finalità mediche è risultata efficace e sana per trattare la FM, senza noti effetti collaterali. Nel tempo, ci sarà modo di valutare i benefici a lungo termine di questa opzione terapeutica, oltre a ricercare la migliore combinazione tra THC e CBD e il loro effetto sul dolore, così da determinare la quantità necessaria e sufficiente per rispondere alla patologia ed evitare la dipendenza. Viene consigliato un suo consumo dopo la prova di vari

trattamenti di tipo farmacologico e non e in occasione di una sindrome ormai cronica [52].

10.3. Trattamento non farmacologico

Sono parte del trattamento non farmacologico: le CBT (Cognitive Behavioral Therapy), esercizi, idroterapia, TENS (Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation), esercizio terapeutico graduale, terapie psicologiche e terapie alternative e complementari come l'agopuntura, massoterapia, terapie mentecorpo e consigli dietetici. I pazienti con fibromialgia devono essere seguiti da professionisti nel loro percorso di salute e nello sviluppo di piani di trattamento personalizzati, adattati alle loro esigenze, bisogni e abilità.

Esercizio terapeutico: "L'esercizio terapeutico, come l'esercizio aerobico o l'allenamento di resistenza, ha mostrato miglioramenti nei sintomi della fibromialgia, riducendo il dolore e l'affaticamento e migliorando le funzioni fisiche." Una tipologia può essere quella dei GET (Graded Exercise Therapy), che "si basa su un incremento graduale del livello di attività fisica per migliorare le funzioni fisiche e ridurre il dolore, ma può causare un incremento del dolore in alcuni pazienti" [33]. L'uso di diverse tipologie di esercizi come intervento per la fibromialgia ha portato al miglioramento dei sintomi e della condizione generale. Lo studio condotto da Dolores Sosa-Reina et al. ha dimostrato che l'esercizio aerobico per 30-60 minuti a un'intensità del 50-80% per 2-3 volte a settimana, per un totale di 4-6 mesi, insieme a esercizi di stretching (da 1 a 3 set), circa 8-11 esercizi per 8-10 ripetizioni con un carico del 45% rispetto al massimale, risultano molto efficaci nel ridurre il dolore e la severità della fibromialgia. La sintomatologia depressiva viene migliorata dall'esercizio aerobico e dallo stretching muscolare di 45-60 minuti per 2-3 volte a settimana, per un totale di 3-6 mesi. In un altro studio di metanalisi condotto nel 2010 da Kelley et al., è stato investigato l'effetto dell'attività fisica, con 15-60 minuti di esercizio aerobico e stretching muscolare per 2-3

volte a settimana per un periodo di 12-23 settimane, concludendo in un miglioramento del benessere generale delle donne con fibromialgia. In generale, si è compreso che l'esercizio porta benefici a chi presenta la sindrome fibromialgica, ma non si hanno conclusioni su quale tipo sia maggiormente efficace [34].

- Agopuntura: "L'agopuntura è una tecnica di medicina tradizionale cinese che coinvolge l'uso di aghi in punti specifici del corpo" [33]. Una revisione condotta da Juan Antonio Valera-Calero et al. nel 2022 ha messo a confronto 20 studi, evidenziando esiti positivi riguardo al dolore e alla severità della patologia, confermati da 17 di essi. Il metodo dell'agopuntura utilizza la tecnica dell'ago secco, che induce un miglioramento nel dolore, nella qualità della vita, nelle funzioni sociali e psicologiche, e nella severità della patologia. Tuttavia, esistono studi limitati sull'applicazione di questa tecnica sulla popolazione, poiché l'agopuntura viene applicata principalmente agli spot ipersensibili dei muscoli scheletrici associati ai noduli dolorosi e al dolore palpabile. È stato verificato che questa terapia è efficace e rappresenta uno strumento sicuro per la gestione dei pazienti fibromialgici, ma deve essere associata ad altre terapie come farmaci o dieta, poiché la multifattorialità è l'arma più efficace per trattare questa patologia [35].
- TENS: "È una tecnica non invasiva che usa impulsi elettrici per modulare i segnali dolorosi attraverso i nervi" [33]. La revisione effettuata da Johnson AI et al. ha incluso 8 RCT per valutare l'efficacia e gli effetti avversi della terapia TENS, concludendo che essa è stata efficace nel migliorare il dolore associato alla patologia. Tuttavia, l'evidenza scientifica non presenta un numero sufficiente di pazienti per essere considerata di alta confidenza. Lo studio più significativo e a minor rischio ha confrontato la TENS con un placebo, dimostrando che la somministrazione della prima per 30 minuti ha ridotto il dolore relativo al movimento e l'affaticamento, oltre a incrementare la soglia del dolore da pressione rispetto al gruppo di

controllo. Non sono stati riscontrati casi di eventi avversi evidenti tra i pazienti (esclusi singoli casi di aumento del dolore e muscoli dolenti). In conclusione, non ci sono abbondanti evidenze che supportino o sconsiglino l'uso di questa terapia nella fibromialgia [36].

- Idroterapia: "L'idroterapia coinvolge l'utilizzo di acqua per obiettivi terapeutici, come l'immersione in acqua calda o gli esercizi acquatici" [33]. L'effetto dell'idroterapia è stato investigato in un numero crescente di studi (da quello di Busch et al. del 2008), rivelando che il ruolo dell'acqua è molto benefico per i sintomi della fibromialgia. L'acqua consente una maggiore facilità di movimento ed è promotrice di una condizione migliore per svolgere gli esercizi. Tuttavia, non ci sono evidenze che supportino esercizi standard da seguire, poiché le ricerche hanno formulato programmi con diverse sfaccettature di esercizi, variando in intensità, durata e frequenza. Le variabili più significativamente modificate sono il dolore e la qualità della vita (inclusi stato d'animo e qualità del sonno) [37].
- Interventi mente-corpo: "Gli interventi mente-corpo, come la Mindfulness-based stress reduction (MBSR), si sono dimostrati efficaci nel miglioramento dei sintomi della fibromialgia, affrontando stress, ansia e depressione" [33]. Nella revisione condotta da Theadom et al. sono stati analizzati 61 RCT, esaminando vari tipi di intervento: biofeedback, terapie di movimento e psicologiche, terapie rilassanti e mindfulness. Per quanto riguarda la mindfulness e il biofeedback, non sono stati riscontrati vantaggi particolari rispetto agli approcci alla salute solitamente adottati. Le terapie di movimento, al contrario, hanno mostrato buoni esiti riguardo al dolore e allo stato d'animo post-intervento. I pochi trial eseguiti sulla terapia psicologica forniscono evidenze di bassa qualità sulla loro efficacia, ma mostrano piccoli miglioramenti nella funzionalità fisica, sul dolore e sullo stato d'animo generale al termine dei trattamenti. Infine, le terapie rilassanti

- hanno prodotto miglioramenti rispetto alla funzionalità fisica e agli esiti dolorosi, senza eventi avversi [38].
- Yoga: "Lo yoga coinvolge la pratica di posture, tecniche di respirazione e meditazione per migliorare la salute fisica e mentale" [33]. Sono stati condotti diversi studi riguardo a questa pratica; uno in particolare, condotto da Lazaridou et al., ha ricercato l'efficacia della terapia in pazienti donne, evidenziando che le pazienti hanno notato miglioramenti dal punto di vista fisico, inclusi cambiamenti nella sintomatologia dolorosa, livello di energia e resistenza, rigidità e respirazione, oltre a netti miglioramenti nella qualità del sonno. Tuttavia, le posizioni che richiedono maggiore flessibilità e sforzo fisico si sono dimostrate meno utili e più dolorose. In generale, sono emersi risultati positivi riguardo ai cambiamenti emotivi e mentali, inclusi miglioramenti dell'umore, della fiducia e una diminuzione dello stress [39].
- Tai Chi: "Il Tai Chi è un'arte marziale cinese che coinvolge movimenti lenti e controllati e meditazione" [33]. Wang et al. hanno rilevato che il Tai Chi è un intervento corpo-mente che porta miglioramenti nei sintomi rispetto all'esercizio aerobico. Infatti, è uno dei trattamenti più comuni raccomandati ai pazienti con fibromialgia che non comportano l'uso di farmaci. È stato osservato un forte miglioramento negli outcomes primari (scala FIQR tra l'inizio della diagnosi e le 24 settimane successive). La continuità dell'esercizio ha effetti positivi sul dolore, la depressione e la salute legata alla qualità di vita. Essendo il Tai Chi una sequenza di movimenti meditativi lenti, gentili e a basso impatto, è maggiormente accettato e presenta una migliore aderenza a lungo termine [40].
- Musicoterapia: "La musicoterapia coinvolge l'utilizzo della musica per obiettivi terapeutici, come il rilassamento e la gestione del dolore" [33]. È stato verificato un effetto benefico dell'ascolto musicale nell'approccio alla vita di tutti i giorni; ad esempio, il controllo della sensazione di dolore è migliorato significativamente. Le evidenze

- supportano il fatto che la musica induce analgesia, che viene prodotta dal Sistema Nervoso Centrale, ma non agisce a livello del sistema nervoso periferico, influenzando i recettori nocicettivi [41].
- LLLT (Low Level Laser Therapy): "La LLLT è una tecnica non invasiva che usa bassi livelli di laser per modulare la funzione cellulare e ridurre l'infiammazione" [33]. Questa terapia è stata introdotta per il trattamento del dolore in molti disturbi muscoloscheletrici. Alcune ipotesi suggeriscono un effetto antinfiammatorio dovuto a un decremento dei livelli di prostaglandine e ciclossigenasi. La revisione sistematica e metanalisi effettuata da Yeh et al., che ha unito un insieme di 9 RCT, ha mostrato efficacia nel trattamento della fibromialgia, migliorando l'FIQ score, la severità del dolore, il numero di tender points, l'affaticamento, la rigidità, la depressione e l'ansia rispetto a un placebo. Tuttavia, se viene associata all'esercizio terapeutico, non mostra effetti migliori [42].
- Terapia cognitivo-comportamentale (CBT): "La CBT è una tipologia di terapia comunicativa che si focalizza sul cambiare i pensieri negativi e le credenze per migliorare lo stato mentale di salute. Si insegnano ai pazienti capacità di adattamento e tecniche di rilassamento, oltre ad aiutarli a identificare e sfidare i propri pensieri negativi, che possono contribuire ai sintomi" [33]. L'intervento con CBT rispetto ai pazienti con fibromialgia produce importanti miglioramenti a lungo termine per quanto riguarda il dolore, e la riduzione del catastrofismo può essere utile per modellare gli outcomes. Un'ampia porzione degli effetti sulla gestione del dolore è dovuta principalmente all'azione della CBT sulle capacità cognitive. Le evidenze recenti mostrano che i pazienti affetti da catastrofismo ad alti livelli percepiscono notevoli benefici da questa terapia basata sulle capacità di adattamento [43].
- Massoterapia: "La massoterapia coinvolge l'utilizzo della manipolazione dei tessuti molli del corpo e ha effetti nel ridurre il dolore, la rigidità e l'affaticamento nei fibromialgici" [33]. Una

ricerca ha evidenziato l'effetto del massaggio terapeutico sul dolore, tender points e altri outcomes della fibromialgia, come affaticamento, rigidità, ansia, depressione, qualità del sonno e HRQoL. Gli studi comparativi hanno mostrato differenze di efficacia in base allo stile di massaggio applicato. C'è moderata evidenza a favore del rilascio miofasciale rispetto ai sintomi della FM, in particolare il dolore, l'ansia e la depressione. Gli effetti sul dolore e la depressione sono stati studiati nel medio/breve termine, mentre altri stili, come il massaggio tissutale o lo shiatsu con approccio educativo, hanno ricevuto limitato supporto dalle evidenze. Invece, il linfodrenaggio ha mostrato risultati migliori rispetto al massaggio connettivale in relazione alla rigidità e alla depressione [44].

• Integratori alimentari: "Alcuni integratori alimentari come il magnesio, la soia e la creatina sono stati studiati per il loro potenziale benefico nella gestione dei sintomi della sindrome fibromialgica" [33]. Le ricerche su questa terapia sono controverse. La vitamina D, il magnesio, i metalli e i probiotici hanno mostrato risultati promettenti. La maggioranza degli studi indica che modificare la propria dieta può portare miglioramenti in alcuni sintomi fibromialgici, come dolore, ansia, depressione, funzione cognitiva, qualità del sonno e sintomi gastrointestinali. Le diete considerate più benefiche includono: dieta gluten-free, dieta senza aspartame, dieta mediterranea, dieta a basso contenuto calorico e controllo del consumo di olio d'oliva [45].

11.Gestione della persona affetta da fibromialgia in Italia

In Italia, vi sono circa 2 milioni di casi di fibromialgia accertati. In ambito ambulatoriale, la patologia rappresenta circa il 12-20% delle malattie reumatiche, collocandosi al 2° o 3° posto. Considerata la rilevanza di questa sindrome all'interno del paese, è stato creato un registro italiano (uno dei primi in Europa sul dolore cronico) che consente la raccolta osservazionale e prospettica dei dati clinici e clinimetrici dei pazienti fibromialgici.

Il registro è stato istituito dalla SIR (Società Italiana di Reumatologia) con il patrocinio del Ministero della Salute, con l'obiettivo di realizzare uno strumento che favorisca la ricerca nel campo di questa malattia e promuova lo sviluppo della medicina di precisione. Grazie a questo registro, è possibile definire l'incidenza della patologia, il grado di severità, migliorare la conoscenza della sua storia naturale, definire l'intervallo temporale tra l'esordio dei sintomi e la diagnosi, monitorare il percorso diagnostico-terapeutico-assistenziale (PDTA) e, infine, valutare i risultati e l'impatto a livello socioeconomico. In Italia, i centri coinvolti in questa iniziativa sono arrivati a 56. La raccolta dei dati avviene tramite una piattaforma online e comprende le principali caratteristiche anagrafiche, le informazioni sulla qualità della vita e le tipologie terapeutiche proposte [46].

12.La terapia corpo-mente: il Tai Chi e lo Yoga

12.1. Tai Chi

12.1.1. Cenni storici

Il Tai Chi Chuan ha origine da una leggenda, che ha come protagonista il semi-mitico monaco taoista cinese di nome Zhān Sānfēng, la cui nascita risale al 960, 1247 o 1279, è designato come artefice della ideazione del concetto delle arti marziali interne e, di seguito, anche quella del Tai Chi Chuan: "Secondo la leggenda, Zhān Sānfēng viveva in Cina al tempio di Shaolin. Un giorno, recatosi sul Monte Wudang, gli accadde di osservare un uccello che aggrediva un serpente. Il monaco fu grandemente colpito dalle tecniche di difesa del serpente che rimaneva immobile e vigile di fronte ai violenti attacchi dell'uccello. Infatti grazie alla sua flessibilità, riusciva a seguire e schivare ogni assalto sino a quando fece un balzo e morse in modo fatale il proprio avversario" [53].

La vista di questa scena ispirò Zhān Sānfēng per la creazione di 72 movimenti di Tai Chi Chuan e la sua filosofia (data dagli insegnamenti del Monte Wudang) fu tramandata per molte generazioni.

I primi documenti testimoni di questa pratica derivano da un piccolo villaggio cinese chiamato *Chenjiagou*, dove la famiglia Chen praticava un tipo di combattimento o arte marziale a cui è stato dato il nome di Tai Chi

Chuan stile Chen. Invece, la nascita del Tai Chi Chuan stile Yang (il più utilizzato per gestire patologie come la Fibromialgia) è stato coniato da Yang Fu Kui (chiamato poi Yang Luchan) nato nel 1799 e morto nel 1872. Studiò a lungo assieme ad uno degli eredi della famiglia Chen (precisamente la 14esima generazione) di nome Chen Chan Xing, nato nel 1771 e morto nel 1853. Apprese le tecniche dell'arte marziale tramandate dalla famiglia Chen, Yang arrivò fino a Pechino per poter insegnare la "sua" arte all'aristocrazia cinese e alla guardia imperiale chiamata *Manchu*. La forma di arte praticata da Yang Luchan fu denominata la "Forma Antica" o *Lao Ja*, mentre quella attuale, ovvero la sequenza fondamentale dello stile Yang, è detta "Forma Grande" decretata da Yang Chengfu [53].

12.1.2. L'arte marziale

Il Tai Chi si differenzia in cinque stili principali: Chen, Yang, Wu (Hao), Wu e Sun. Tra di essi abbiamo il Chen come più antico e lo stile Yang come il più popolare e applicato. Lo stile Yang del Tai Chi Chuan è un'arte composta da pratica a mani nude e pratica con le armi. Quella a mani nude è suddivisa in: "Tao Lu" (La forma), "Tui Shou" (Lo spingere con le mani) e "Fa Jin" (La pratica di emissione dell'energia in singoli movimenti). Le armi, invece, sono separate in due tipologie: lunghe (bastone vibrante, per sviluppare il Fa Jin) e corte (spada e sciabola). Queste possono essere praticate solo nel momento in cui si ha una buona conoscenza della forma e dei principi fondamentali. Il Classico Tai Chi consiste di forme complesse e ha bisogno di tempo per essere imparato e praticato (Figura 12). Però, è stato semplificato per abbreviare il periodo di apprendimento. È una pratica che viene svolta principalmente in posizione di semi squat, con lo scopo di controllare i movimenti nella loro velocità e nell'altezza posturale. Le caratteristiche di questa arte marziale includono: concentrazione mentale con controllo del respiro, esercizi in semi-squat per tutto il corpo e movimenti del corpo spiroidali, continui e lenti. Può essere praticato da soli o in gruppo e da benefici significativi a livello fisico, emozionale e sociale [55].

In occidente il Tao Lu (la Forma) è il più praticato, nonostante questo limiti l'apprendimento di molte delle conoscenze del Tai Chi, e viene considerato rilassante, benefico per la salute e divertente. In Italia è riconosciuto dal CONI fra le arti marziali e viene praticato anche in alcune competizioni nazionali e internazionali suddivise per disciplina ed età. "Essendo un'arte marziale, il Tai Chi Chuan include l'osservanza del Wude o virtù marziale, codice di condotta morale per artisti marziali che riguarda azioni ed atteggiamento mentale del praticante. Sono le regole di sana educazione, correttezza e rispetto reciproco" [53].

12.1.3. Caratteristiche di un allenamento

L'intensità della pratica di Tai Chi dipende dallo stile, dalla postura e dalla durata. Le variazioni nell'approccio all'esercizio dipendono dall'intensità dello stesso. Studi svolti in precedenza hanno mostrato che il costo energetico durante l'allenamento di Tai Chi colpisce dai 3 ai 6 equivalenti metabolici (MET) in base allo stile e ad i requisiti del training, i quali vengono scelti in base ai bisogni e alle caratteristiche del paziente.

A livello biomeccanico è stata studiata la cinematica del Tai Chi utilizzando sistemi di analisi del movimento e le piastre di forza biomeccaniche. L'impatto della forza è basso e il carico del corpo è distribuito tra le gambe

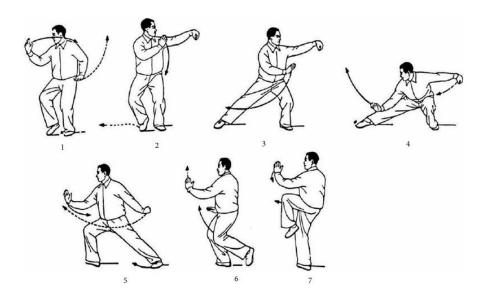


Figura 12: un esempio di forme tipiche di Tai Chi, sequenza di movimenti in semi-squat [55].

posteriore e anteriore; questo basso impatto della forza può essere attribuito alla velocità ridotta dei movimenti svolti durante il training e la coordinazione muscolare delle estremità inferiori. La pratica di Tai Chi a differenti velocità può alterare il ruolo delle funzioni muscolari nel controllo del movimento. L'età può essere influente nella performance del Tai Chi. Gli anziani che praticano questa terapia si pongono in una postura più alta per la loro debolezza muscolare o la degenerazione dell'articolazione del ginocchio. A livello di costo il Tai Chi è molto economico perché l'equipaggiamento e la struttura non sono necessari, molti degli istruttori sono volontari e i partecipanti devono pagare solo una piccola parte [55].

12.1.4. Benefici fisici e psicologici

I benefici del Tai Chi più frequenti sono un aumento dell'equilibrio, un miglioramento della deambulazione e della forza muscolare. Per quanto riguarda l'equilibrio si notano significativi miglioramenti nella stabilità, nell'abilità di saltare con una sola gamba e l'abilità di piegarsi senza perdere il controllo.

Altri cambiamenti sono stati rilevati a livello di flessibilità e forza, con miglioramenti nelle performance durante le attività giornaliere, riducendo la paura di cadere e diffondendo benessere psicologico.

L'andatura delle pose del Tai Chi pone sfide impegnative che danno beneficio all'equilibrio dei pazienti e al loro sistema muscolare rispetto alla normale andatura. Uno dei vantaggi più importanti di questa pratica è la sua semplicità e la convenienza della sede di intervento che promuovono la salute muscoloscheletrica senza equipaggiamento particolare.

Le revisioni hanno dimostrato come i partecipanti al Tai Chi mostrino migliorate performance nelle attività giornaliere e nel benessere psicologico. Ad esempio, è stato trovato un decremento dello stress e dell'ansia in seguito alle sessioni svolte, oltre a ciò, questa arte marziale viene associata ad una diminuzione della tristezza, confusione, rabbia e paura, parallelamente ad un incremento dell'energia e della felicità. I cambiamenti dello stato d'animo sono stati ulteriormente accompagnati da un decremento del cortisolo.

Un miglioramento della qualità del sonno viene riportato a seguito del trattamento, può essere correlato anche alla diminuzione di stress e ansia. È stata riportata anche una elevata stabilità del sonno, soprattutto nei pazienti con attacchi di cuore. Inoltre, è stato valutato un incremento dell'accoppiamento cardiopolmonare ad alta frequenza (associato alla stabilità del sonno) e un decremento dell'accoppiamento a bassa frequenza (associato a instabilità del sonno).

Infine, oltre all'effetto che questo trattamento ha nei confronti delle varie patologie di tipo cardiovascolare, reumatologico, psicologico ed oltre, è stato trovato un effetto benefico a livello di regolazione immunitaria. Porta un incremento delle cellule CD4 e delle cellule T helper. Questo porta benessere soprattutto a chi è affetto da patologie come l'HIV, con un aumento degli scores della vitalità, delle funzionalità fisiche e della salute mentale.

12.1.5. Tai chi e fibromialgia

Il Tai Chi ha una lunga storia come arte marziale salutare e benefica, ma viene descritta come un intervento complesso. Coinvolge i movimenti specifici, la meditazione, il controllo della respirazione e, più di recente, i movimenti meditativi che la distinguono da altri esercizi o pratiche meditative. Viene considerato tra i trattamenti complementari o alternativi, assieme allo yoga, alla meditazione e alla terapia mente-corpo. Le ricerche si sono ampliate dal 1990 in poi, dopo le prime diagnosi di Fibromialgia grazie ai criteri ACR, e sono state condotte diverse ricerche riguardo i benefici che l'arte marziale può dare a coloro che sono affetti da questa sindrome reumatologica [54].

12.2. Yoga

12.2.1. Cenni storici

La parola "Yoga" deriva dal sanscrito, veniva chiamato *yuj*, che significa collegare o unire, riferito ai principi e alla pratica di questa terapia che unisce il corpo, la mente e il respiro.

Facendo riferimento a delle immagini scovate risalenti al 3000 a.C. che rappresentavano delle posizioni simili allo yoga, si pensa che questa tecnica abbia origine in quel periodo storico e sia originaria dell'area territoriale ora denominata come India. Vi sono stati 4 periodi principali per questa pratica, partendo dal periodo Vedico, passando per il Pre-Classico, il Classico e, infine, il Post-Classico. È arrivato in America tra il 19 esimo e il 20 esimo secolo, grazie a personaggi come Swami Vivikenanda e Krishnamacharya. Le prime standardizzazioni dello yoga vennero fatte definendo gli "otto limbi" (Yamas, Niyamas, Asana, Pranayama, Pratyahara, Dharana, Dhayana, Samadhi), per poterlo studiare e praticare, e vennero racchiusi nel *raja yoga*, da cui derivano gli stili di yoga che troviamo tutt'ora. Il più importante tra questi è l'*Hata Yoga*, il quale è diventato l'insieme di posizioni ed esercizi praticati durante le sedute [56].

12.2.2. Yoga come terapia

Essendo stato constatato nel tempo come pratica di guarigione, lo Yoga è stato integrato nell'insieme di terapie accolte per la riabilitazione o inserito in qualche studio di ricerca. Uno degli ex dirigenti della International Association of Yoga Therapists, Georg Feuerstein, ha dichiarato come lo Yoga sia differente dalla terapia Yoga: "La terapia Yoga è moderna e di comune utilizzo, oltre a rappresentare un primo sforzo per integrare i concetti tradizionali dello yoga e le sue tecniche con la conoscenza psicologica e medica dell'Ovest. Mentre lo Yoga tradizionale ha come obiettivo primario la trascendenza personale di un individuo in salute o "normale", la terapia Yoga punta al trattamento completo delle disfunzioni psicologiche o somatiche, partendo dai problemi alla schiena fino allo stress emotivo. Entrambi gli approcci, comunque, condividono una coscienza dell'essere umano come un sistema corpo-mente unito, che può funzionare in modo ottimale solo se si trova in uno stato di equilibrio dinamico".

Nel 1924, Swami Kuvalayanada scrisse su una rivista, chiamata "Yoga Mimamsa", il primo resoconto di una serie di studi scientifici sullo Yoga. Anni dopo, il Professor Udupa pubblicò "Patologia da Stress e terapia

attraverso lo Yoga, uno studio sulla risposta neuroumorale", una delle revisioni che ha visionato gli aspetti scientifici e terapeutici della terapia Yoga e la sua influenza sulle funzioni fisiologiche, psicologiche e del comportamento, le cui variazioni sono state create dallo stress.

"Lo Yoga ha un suo fine e un suo significato: il fine è permettere l'evoluzione degli esseri umani ad un livello in cui siano sviluppate al massimo le singole funzioni e capacità, il significato deriva direttamente dalla etimologia della parola yoga, ovvero unione (unione del corpo e della mente, quindi Jīvātman con Paramātman), samādhi (integrazione)".

Le persone che hanno praticato Yoga hanno notato un suo contributo per quanto riguarda la felicità, la ricerca del significato della vita e sentimenti nei confronti altrui. L'allenamento di questo tipo è eccellente come esercizio aerobico e presenta anche esercizi di controllo del carico. Aiuta nella regolazione del respiro, nel diminuire lo stress e migliorare la qualità di vita. Sono tutti fattori positivi che permettono alle persone di mantenere il proprio benessere salutare o di migliorarlo [56].

12.2.3. Caratteristiche di una seduta

È costituita da diverse fasi, visto che le tecniche somato-psichiche hanno la qualità di essere olistiche; quindi, costituiscono un intervento integrale e non una sola tecnica isolata:

- Mantenimento di varie posizioni che coinvolgono l'allungamento della muscolatura in modo simmetrico, come quella della colonna vertebrale e dei muscoli addominali. Il tutto è associato al mantenimento o miglioramento del proprio tono muscolare, di posizioni e di una respirazione ottimale.
- Mantenimento di posizioni del capo in modo tale che si inverta il flusso di sangue verso il cervello.
- La pratica di stiramento e rilassamento vocale, oculare e di fissazione.
- La pratica di rilassamento somato-psichico in posizioni ottimali.

- La regolazione e sospensione volontaria del respiro assieme a posture variabili che condizionano i fattori di una respirazione irregolare e conducono a cambiamenti della coscienza.
- Concentrazione e meditazione in posizioni posturali ottimali, che portano ad una consapevolezza diversa superiore rispetto all'autocoscienza e all'esperienza-esperimento degli stati di coscienza dell'uomo.

La pratica dello Yoga usa posizioni statiche che richiedono poco consumo di energia e danno il massimo effetto a livello riabilitativo sugli organi e i sistemi fisiologici [57].

13.La Revisione Sistematica

13.1. Obiettivo

Lo scopo di questa tesi è quello di ricercare evidenze all'interno della letteratura sull'utilizzo di tecniche terapeutiche, quali il Tai Chi e lo Yoga, per il trattamento della sintomatologia provocata dalla Sindrome Fibromialgica, verificarne l'efficacia e la corretta applicazione, confrontando gli outcomes relativi alla qualità di vita e alla sintomatologia tipica della Sindrome.

13.2. Materiali e metodi

Disegno di Studio: Questa è una revisione sistematica che si ispira alla struttura della linea guida PRISMA del 2020. Essa è suddivisa in 27 item, dai quali è stata selezionata una parte per adattarla a un progetto di tesi.

Ricerca bibliografica: La presente revisione sistematica ha analizzato i documenti pubblicati negli ultimi 14 anni, dal 1° gennaio 2010 al 15 settembre 2024, nei database online: PubMed, PEDro, Embase, Trip Database, IJYT (International Journal of Yoga Therapy) e Dovepress. Le parole chiave utilizzate durante la ricerca sono state "fibromyalgia yoga" e "fibromyalgia tai chi", con l'aggiunta dell'operatore booleano "AND" tra le parole. Il totale degli studi trovati grazie alle parole chiave è stato di 900 per il Tai Chi e 1.687 per lo Yoga.

Processo di selezione: Gli studi ricercati sono stati valutati da un solo ricercatore, partendo da una ricerca delle parole chiave nei vari database. Successivamente, sono stati inseriti i criteri di inclusione (periodo compreso e RCT), che hanno condotto a un numero cospicuo di risultati: 203 per il Tai Chi e 407 per lo Yoga. Questi studi sono stati analizzati accuratamente nel titolo e nell'abstract per evitare discrepanze con lo scopo della ricerca. Sono stati eliminati i duplicati e applicati i vari criteri di esclusione, giungendo a un insieme di 4 risultati per il Tai Chi e 5 (3 RCT e 2 studi pilota) per lo Yoga (Figura 13, 14).

Criteri di inclusione ed esclusione:

- Inclusione: la ricerca è stata svolta inserendo studi pubblicati tra il 1° Gennaio 2010 e il 15 Settembre 2024, sono stati inclusi solo RCT sia per quanto riguarda il Tai Chi che lo Yoga (tra gli studi trovati sono stati inseriti tre pilot study per rafforzare l'evidenza del trattamento) e solo partecipanti maggiorenni (a seconda del territorio di ricerca la maggiore età varia tra i 18 e i 21 anni), sono stati analizzati accuratamente sia il Titolo che gli Abstract degli studi rimanenti dopo i limiti imposti dai criteri di inclusione. Sono stati inseriti solo studi in inglese.
- Esclusione: sono stati eliminati tutti quegli studi che hanno preso in considerazione terapie combinate, patologie concomitanti o pazienti di minore età. Sono stati esclusi tutti gli studi antecedenti al 2010, così che i partecipanti fossero diagnosticati con i criteri ACR del 1990 e 2010. Non è stata fatta distinzione tra i generi o tra le etnie, nonostante la presenza di una maggiore percentuale di donne all'interno degli studi. Non sono state fatte limitazioni per quanto riguarda la frequenza, durata o intensità del trattamento. Non sono stati esclusi studi in base al numero di gruppi presenti, dato l'inserimento di *pilot study*, all'interno della ricerca per il trattamento con Yoga, i quali prendono in considerazione un solo gruppo, senza terapia di confronto e relativo gruppo di controllo. Sono stati esclusi tutti gli studi duplicati, rispettivamente 5 per il Tai Chi e 7 per lo Yoga.

Items degli studi: gli items che sono stati presi in considerazione per l'analisi degli studi trovati sono: Autore e anno di pubblicazione, disegno di studio,

partecipanti, criteri di inclusione ed esclusione, intervento (sia quello sperimentale che quello di controllo), gli outcomes e le conclusioni.

Misure di Outcome: gli studi hanno usato come principale valutazione degli effetti dell'intervento la FIQ o la FIQR (Fibromyalgia Impact Questionnaire or Fibromyalgia Impact Questionnaire Revised), le quali "indagano la funzione fisica in relazione alla difficoltà di assolvere le comuni attività della vita quotidiana, lo stato di salute generale, l'impatto della malattia sullo svolgimento dell'attività lavorativa e una autovalutazione sulla intensità/gravità dei sintomi correlati alla malattia" [57]. Altre forme di valutazione riguardano il dolore (con la VAS, Visual Analog Scale, o la NRS, Numerical Rating Scale, o la BPI, Brief Pain Inventory), l'ansia e la depressione (HADS, Hospital Anxiety and Depression Scale), la qualità del sonno (PSQI, Pittsburgh Sleep Quality Index) e altro ancora (SF-36, WPI, HRV, BMI, rsFC, PGIC, SCBT, CPAQ, PTSD, HRQoL ...).

FLOW CHART RICERCA TAI CHI

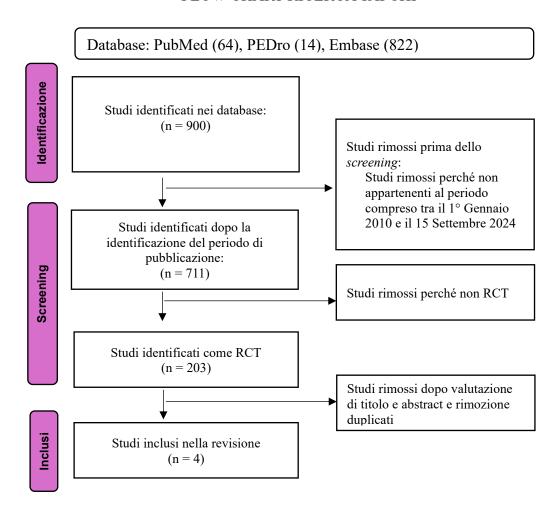


Figura 13: Flow Chart riferita alla selezione degli studi reperiti tramite i database scientifici sulla terapia del Tai Chi per la Fibromialgia.

FLOW CHART RICERCA YOGA

Database: PubMed (64), PEDro (18), Embase (1344), Trip Database (213), IJYT (46), Dovepress (2) Identificazione Studi identificati nei database: (n = 1687)Studi rimossi prima dello screening: Studi rimossi perché non appartenenti al periodo compreso tra il 1° Gennaio 2010 e il 15 Settembre 2024 Studi identificati dopo la identificazione del periodo di pubblicazione: (n = 1332)Studi rimossi perché non RCT Studi identificati come RCT (n = 61)Studi rimossi dopo valutazione di titolo e abstract e rimozione duplicati Inclusi Studi inclusi nella revisione (n = 3) + (n = 3 Pilot Study)

Figura 14: Flow Chart riferita alla selezione degli studi reperiti tramite i database scientifici sulla terapia dello Yoga per la Fibromialgia.

13.3. Risultati

Analisi ricerche Tai Chi:

13.3.1. Effect of tai chi versus aerobic exercise for

fibromyalgia: comparative effectiveness randomized controlled trial

Questo studio è stato svolto tra il 2012 e il 2016, è stato pubblicato il 21 marzo 2018 dal BMJ, sono stati inclusi 226 adulti con Fibromialgia che rispettavano i criteri ACR del 1990 e 2010, è stato svolto nel Tufts Medical Center di Boston, Massachusetts (US). Dei 226 partecipanti coinvolti nello studio, il 92% è di genere femminile, con una età media di circa 52 anni. **Criteri di inclusione**: i partecipanti eleggibili allo studio erano adulti (21 o

Criteri di inclusione: i partecipanti eleggibili allo studio erano adulti (21 o più anni) e rispecchiavano i criteri ACR del 1990 e 2010, comprendendo la presenza di dolore muscoloscheletrico diffuso bilaterale (sia sopra che sotto la vita) per almeno 3 mesi; la presenza di dolore in almeno 11 su 18 tender points specifici; deve essere presente WPI di 7 o più e una SS di 5 o più, altrimenti un WPI tra 3 e 6 e SS di 9 o più; oltre a non essere presente un disordine che possa spiegare il dolore presente; infine, deve avere la possibilità e volontà di compiere 12 o 24 settimane di intervento per ½ volte a settimana.

Criteri di esclusione: sono stati esclusi coloro che hanno già partecipato a terapia complementari o alternative (compreso il tai chi) negli ultimi 6 mesi; chi presenta condizioni mediche severe che possano limitare l'intervento; chi è stato diagnosticato di altre condizioni mediche, come artrite infiammatoria o disordini del tessuto connettivo; donne incinta o con gravidanza pianificata; chi non parla inglese; chi non supera il Mini Mental State Examination (punteggio minore a 24/30).

Randomizzazione: avvenuta in seguito alla valutazione iniziale, grazie ad uno statista dello studio che ha generato sequenze randomiche grazie al sistema di programmazione R suddividendo 151 pazienti tra i 4 gruppi di Tai Chi (rispettivamente T1 = 39, T2 = 37, T3 = 39, T4 = 36) e 75 nel gruppo di controllo. Chi ha condotto le valutazioni iniziali e durante il

follow up sono stati infermieri, medici valutatori e parte dello staff degli sponsor dello studio, tutti in cieco rispetto alla assegnazione dei partecipanti.

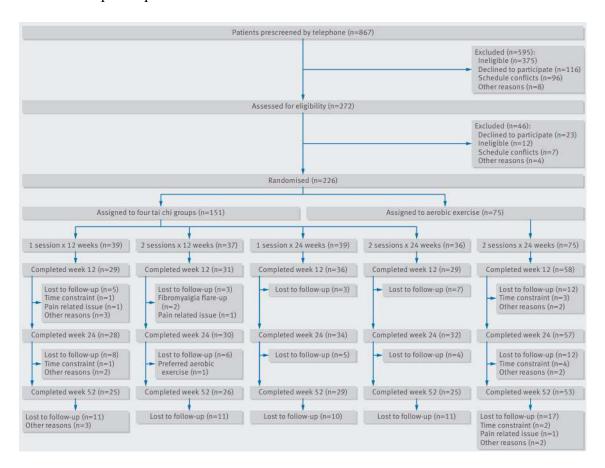


Figura 15: processo di prescreening, eleggibilità, randomizzazione e follow up dei partecipanti allo studio [60]

Valutazione degli outcome: ogni partecipante è stato valutato prima dell'inizio dello studio e a 12, 24 e 52 settimane di distanza. Sono stati valutati la severità dei sintomi e il dolore corporeo, oltre ad altri aspetti secondari fisici, psicologici e psicosociali.

Outcomes primari: come tipologia di valutazione è stata utilizzata la FIQR (Fibromyalgia Impact Questionnaire Revised) a partire dalla valutazione iniziale fino alle 24 settimane. La FIQR è uno strumento multidimensionale che misura l'intensità di dolore, funzioni fisiche, affaticamento, stanchezza mattutina, depressione, ansia, difficoltà a lavoro e la qualità di vita. Ha un

punteggio che vada 0 a 100 e ogni item può essere valutato da 0 a 10, dove il punteggio più basso indica un impatto della malattia minore rispetto ad uno alto.

Outcomes secondari: come indicato inizialmente gli outcomes secondari principali sono stati valutati all'inizio, a 12, 24 e 52 settimane. Sono state utilizzate la VAS (Visual Analog Scale), HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale), scala per l'autoefficacia per l'artrite, PSQI (Pittsburgh Sleep Quality Index), SF-36 (Short Form Health Survey), SS (Symptom Severity Scale Score), BDI (Back Depression Inventory II) ed altri aggiuntivi.

Intervento di Tai Chi: il programma di Tai Chi stile Yang classico adattato alla Fibromialgia è stato condotto da tre esperti istruttori di Boston. I partecipanti hanno ricevuto materiali stampati sui principi del Tai Chi, sulle tecniche e sulle precauzioni da tenere per gestire la Fibromialgia. Le sessioni sono state strutturate con un riscaldamento, seguito da una revisione dei principi, movimenti meditativi, tecniche respiratorie e di rilassamento. Gli istruttori hanno ricordato ai partecipanti di procedere con il training anche a casa per almeno 30 minuti ogni giorno. In base all'appartenenza ad un determinato gruppo si è dovuta tenere una frequenza di allenamento predeterminata: T1 = 1 sessione x 12 settimane, T2 = 2 sessioni x 12 settimane, T3 = 1 sessione x 24 settimane e T4 = 2 sessioni x 24 settimane, il tutto per 60 minuiti ogni seduta. Inoltre, sono stati invitati a continuare l'esercizio anche successivamente alla durata dell'intervento, fino alle 52 settimane.

Gruppo di controllo: chi è stato randomizzato nei gruppi di esercizio aerobico ha ricevuto un programma supervisionato composto da esercizi raccomandati da linee guida di moderata intensità. Ogni sessione è composta di riscaldamento attivo (inclusi movimenti a bassa intensità e stretching dinamico), training aerobico coreografato (da bassa a moderata intensità) ed infine, raffreddamento composto dal movimenti a bassa intensità e stretching statico e dinamico. La durata delle sessioni è variata col progredire delle

settimane: si è passati da 15 miniti di riscaldamento, 20 minuti di training aerobico e 25 di raffreddamento (per un totale di 60 minuti) per 2 volte a settimana per un totale di 24 settimane, ad un incremento di minutaggio dell'esercizio aerobico fino ad un totale di 40 minuti. I partecipanti sono stati motivati ad eseguire fino a 30 minuiti di camminata al giorno.

Drop Out: nei quattro gruppi di Tai Chi sono stati persi numerosi partecipanti durante il follow up a 12, 24 e 52 settimane. Nel T1 sono stati persi 11 partecipanti (di cui 8 per ragioni personali, 2 per limiti di tempo e 1 per problemi relativi al dolore), nel T2 altrettanti (1 per preferenza di un'altra terapia, 1 per problemi relativi al dolore e gli altri per altre ragioni), nel T3 sono stati persi 10 partecipanti e nel T4 11, sempre per le medesime ragioni. Parlando del gruppo di controllo, non hanno completato il follow up 17 individui (9 per limiti di tempo, 1 per problemi relativi al dolore e 7 per altre ragioni). 183 partecipanti (81%) hanno completato la valutazione a 12 settimane, 181 (80%) ha raggiunto le 24 e 158 (70%) sono arrivati al completamento dello studio alla valutazione delle 52 settimane.

Risultati:

- FIQR: rispetto alla valutazione iniziale i 5 gruppi sono migliorati ad ogni follow-up, ma a 24 settimane è stato notato un miglioramento significativo dei gruppi combinati di Tai Chi rispetto all'esercizio aerobico (differenza di 5,5 punti tra i gruppi, con il 95% di intervallo di confidenza e P=0,03), ma per essere clinicamente rilevante la differenza avrebbe dovuto essere di 8,1 punti, per cui non lo è. Differentemente, se viene messo a confronto il gruppo di controllo con il gruppo di Tai Chi che ha svolto le medesime sedute a settimana (2) per le medesime settimane (24), si arriva ad una differenza di 16,2 punti (95% confidenza e P<0,001) a favore del Tai Chi. A 52 settimane il Tai Chi continua a mostrare più miglioramenti rispetto all'esercizio aerobico.
- HADS: i gruppi di Tai Chi di 24 settimane hanno mostrato miglioramenti significativi rispetto a quelli di 12 settimane (1,4 punti

di differenza e P=0,04). Miglioramenti diminuiti a 52 settimane e differenza non significativa tra 1 e 2 sessioni a settimana per le 24 settimane. A 52 settimane il Tai Chi continua a mostrare più miglioramenti rispetto all'esercizio aerobico.

- BDI: i gruppi di Tai Chi di 24 settimane hanno mostrato miglioramenti significativi rispetto a quelli di 12 settimane (4,4 punti di differenza e P=0,01). Miglioramenti diminuiti a 52 settimane e differenza non significativa tra 1 e 2 sessioni a settimana per le 24 settimane. A 52 settimane il Tai Chi continua a mostrare più miglioramenti rispetto all'esercizio aerobico.
- SF-36: i gruppi di Tai Chi di 24 settimane hanno mostrato miglioramenti significativi rispetto a quelli di 12 settimane (4,4 punti di differenza e P=0,02). Miglioramenti diminuiti a 52 settimane e differenza non significativa tra 1 e 2 sessioni a settimana per le 24 settimane. A 52 settimane il Tai Chi continua a mostrare più miglioramenti rispetto all'esercizio aerobico.

Limitazioni: i partecipanti sono stati a conoscenza del tipo di trattamento che avrebbero ricevuto all'interno del loro gruppo e avevano alte aspettative sui benefici. Alcuni pazienti hanno saltato sessioni di trattamento e la partecipazione è differita fra i due trattamenti, anche se gli effetti dei trattamenti hanno saputo resistere a questi aggiustamenti statistici. Inoltre, ci sono state numerose perdite di partecipanti durante il follow-up, sia durante che dopo l'intervento. La maggior parte di coloro che hanno mollato lo studio ha avuto alla valutazione iniziale degli outcomes peggiori rispetto agli altri e avendo difficoltà durante la partecipazione, sono stati anche coloro che hanno avuto meno probabilità di tornare per le visite di follow-up.

Conclusione: comparato all'esercizio aerobico (più comune trattamento non farmacologico), il Tai Chi sembra essere efficacie come l'esercizio aerobico o meglio ancora. Inoltre, una maggiore durata del trattamento ha portato a maggiori benefici, oltre ad una partecipazione più frequente. In particolare, si è notato come questa terapia, agendo a livello di corpo e

mente, abbia portato all'uso minore di analgesici, come gli oppioidi. Quindi, ha un ruolo importante sulla frequenza del loro uso o disuso [59].

13.3.2. <u>A novel comparative effectiveness study of Tai Chi versus</u> <u>aerobic exercise for fibromyalgia: study protocol for a</u> randomized controlled trial

Questo studio è stato svolto tra Gennaio 2012 e Giugno 2016, sono stati inclusi 216 adulti con Fibromialgia che rispettavano i criteri ACR del 1990 e 2010 ed è stato svolto nel Tufts Medical Center di Boston, Massachusetts (US) per poi essere pubblicato all'interno della BioMed Central.

Criteri di inclusione: i partecipanti allo studio erano adulti (21 o più anni) e rispettavano i criteri dell'ACR del 1990 e del 2010 (le cui caratteristiche sono stati descritte in precedenza); la disponibilità a completare lo studio di 12 o 24 settimane, per 1 o 2 sessioni a settimana; disponibilità ad astenersi da terapie di Tai Chi se randomizzati nel gruppo di esercizio aerobico e viceversa.

Criteri di esclusione: l'esclusione è avvenuta per coloro che hanno avuto esperienza di Tai Chi o terapie complementari/alternative negli ultimi 6 mesi; presenza di disturbi o sindromi che avrebbe potuto limitare l'abilità di partecipazione in entrambi i gruppi; diagnosi di patologie che avrebbero potuto influire sulla sintomatologia della Fibromialgia; donne incinta o con gravidanza programmata; non saper parlare inglese; non soddisfare i requisiti del Mini Mental Status Examination (<24/30); non passare il PAR-Q (Physical Activity Readiness Questionnaire); arruolamento in altre ricerche negli ultimi 30 giorni o cambio di domicilio/residenza in un'altra regione nel periodo dello studio.

Randomizzazione: avvenuta dopo la valutazione iniziale, l'esperto di statistica (CHS) ha assegnato randomicamente i partecipanti ai gruppi di studio grazie a sequenze randomiche del programma R. Il coordinatore dopo aver verificato le disponibilità dei pazienti, si prepara per assegnare casualmente i partecipanti ai relativi gruppi, informando poi i sottoposti riguardo le sessioni di training che avrebbero dovuto affrontare. I pazienti

(216) sono stati suddivisi tra 4 gruppi di Tai Chi (A, B, C, D), 36 ognuno, e un gruppo di esercizio aerobico (72).

Valutazione degli outcome: ogni paziente viene valutato all'inizio dello studio, alla fine dell'intervento, a 24 e 52 settimane. Le misurazioni degli outcomes sono state raccomandate dalle variabili chiave dell'ACR 2010, focalizzandosi sulla severità dei sintomi e il dolore corporeo.

Outcomes primari: la misura di outcome primaria è il cambiamento nella FIQR tra la valutazione iniziale e le 24 settimane, oltre al follow up delle 52 settimane. Come già affermato, la FIQR è uno strumento multidimensionale che misura la severità della Fibromialgia nei pazienti, includendo l'intensità del dolore, le funzioni fisiche, l'affaticamento, la stanchezza mattutina, la depressione e ansia, difficoltà lavorative e la qualità di vita generale.

Outcomes secondari: questi vengono valutati nelle stesse sessioni dei primari, comprendono: VAS (Visual Analog Scale), SF-36 (Medical Outcome Study Short Form 36 Health Survey), BDI (Beck II Depression Inventory), PSQI (Pittsburgh Sleep Quality Index), HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale), PSS (Perceived Stress Scale) e altre (a livello psicologico e psicosociale). La 6MWT (6 Minutes Walking Test), la TCST (Timed Chair Stand Tests) e la OLS (One Leg Stand) e oltre (per la performance fisica).

Intervento di Tai Chi: Il protocollo di Tai Chi è stato designato per gli individui con dolore cronico. E' stata scelta la tipologia di stile Yang classica a 10 forme, in cui le sessioni sono state costruite per 1 o 2 volte a settimana per 12 e 24 settimane. Il programma giornaliero delle sessioni è composto da un riscaldamento e revisione dei principi di Tai Chi, oltre che delle tecniche, pratica dei movimenti di Tai Chi, tecniche di respirazione e rilassamento. Ogni partecipante è invitato a mantenere la propria attività fisica costante, praticando esercizi di Tai Chi per 30 minuti al giorno. Dopo le 12 o 24 settimane i pazienti hanno dovuto continuare l'esercizio a casa fino al follow-up delle 52 settimane.

Gruppo di controllo: il programma è stato costituito dalle raccomandazioni delle linee guida sull'esercizio di moderata intensità per la Fibromialgia. Si

tratta di sessioni della durata di 60 minuti per due volte a settimana in un totale di 24 settimane. I pazienti avrebbero dovuto continuare l'allenamento tutti i giorni cercando di raggiungere i 30 minuti di camminata. È stato dato loro un dépliant costituito da informazioni sulla Sindrome Fibromialgica e sul programma di esercizio aerobico, inclusi i principi, le tecniche e le precauzioni per i partecipanti. Ogni sessione include un riscaldamento (costituito da camminata alla velocità preferita e stretching per 15 minuti), poi attività aerobica (20 minuti al 50/60% di HR o Hearth Rate) e raffreddamento con stretching statico e dinamico (25 minuti).

Risultati: nonostante questo studio sia aderente alla ricerca, non ha ancora mostrato alcun risultato, all'interno della ricerca fatta sono state mosse solo delle ipotesi. i ricercatori hanno messo a punto un confronto di efficacia fra la combinazione dei 4 gruppi di Tai Chi e il gruppo di esercizio aerobico, dopodiché hanno messo testa a testa i gruppi di Tai Chi con periodo di 12 e 24 settimane, ancora una volta hanno confrontato la differenza fra il numero di sessioni settimanali e, infine, l'interazione tra il numero di sessioni e la durata del trattamento. In secondo piano viene valutato il cambiamento della FIQR tra l'inizio, le 12 e 52 settimane e degli outcomes secondari tra l'inizio, le 12, 24 e 52 settimane.

Conclusione: Il successo del completamento dello studio proposto ha avuto come obiettivo quello di contribuire all'evidenza di come il Tai Chi sia preferibile all'esercizio aerobico, grazie alla sua semplicità, all'efficacia, al poco costo e alla sua durata di trattamento. Questo studio ha posto le aspettative sugli importanti risultati a livello di salute pubblica che questo trattamento può portare [60].

13.3.3. <u>Efficacy of rehabilitation with Tai Ji Quan in an Italian</u> cohort of patients with Fibromyalgia Syndrome

Criteri di inclusione: I pazienti sono adulti e rispecchiano i criteri ACR del 1990 e 2010.

Criteri di esclusione: non presenta criteri di esclusione per i partecipanti allo studio.

Randomizzazione: 50 pazienti diagnosticati con Fibromialgia sono stati selezionati per lo studio, 6 di loro non hanno potuto partecipare alla ricerca e un totale di 44 pazienti sono stati randomizzati in due gruppi differenti. 22 nel gruppo di Tai Chi e altri 22 nel gruppo di controllo, grazie ad un trattamento educazionale.

Valutazione degli outcome: a causa del piccolo numero di partecipanti che è stato preso in considerazione e della distribuzione di variabili non corretta, sono state utilizzate delle analisi dei dati non parametriche. Per valutare le caratteristiche cliniche e i valori dei test sottoposti nel momento della valutazione iniziale (T0), sono stati applicati i test di Mann-Whitey e Fisher Exact. Invece, per valutare l'effetto del trattamento in base all'intervallo di tempo (T0-T1) nei due gruppi, è stato applicato il Wilcoxon test e, infine, i dati sono stati processati dal pacchetto statistico di nome SPSS 18.0 di Windows.

Outcomes primari: la Fibromialgia viene valutata in questa ricerca sia da questionari di tipo specifico che generale, grazie alla valutazione del disturbo e della sintomatologia, oltre che dei *tender points*. La misura di outcome primaria è la FIQ (Fibromyalgia Impact Questionnaire) che va ad investigare 10 items di problemi che affliggono i partecipanti durante le loro vite quotidiane.

Outcomes secondari: vengono valutati a T0 e T1, ne fanno parte: SF-36 (Medical Outcomes Survey Short Form 36), HAQ (Health Assessment Questionnaire), FACIT-fatigue (Functional Assessment of Chronic Illness-Fatigue), PSQI (Pittsburgh Sleep Quality Index), HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale), WPI (Widespread Pain Index) e TPE (Tender Points Evaluation).

Intervento di Tai Chi: i pazienti hanno partecipato a questo trattamento per 2 volte a settimana per un totale di 16 settimane, ogni sessione ha avuto una durata di 60 minuti. La sessione singola è stata programmata in tre stage. Il primo (15 minuti) è consistito di esercizi di respirazione, concentrazione e mantenimento di posture per aumentare la percezione di se stessi e questo permette loro di entrare in contatto con il loro corpo e con ciò che li circonda;

il secondo (15 minuti) ha incluso esercizi con movimenti a basso impatto che hanno permesso un ribilanciamento fisico, mentale ed emozionale, questo ha portato ad un miglioramento dal punto di vista del controllo della postura, della respirazione e della concentrazione; il terzo, ed ultimo, ha incluso lo studio e la pratica di una forma di Tai Chi che dà il permesso ai pazienti di raggiungere l'armonia e la connessione con l'ambiente che hanno attorno, grazie a movimenti ripetuti nel tempo, tutti collegati tra loro in una unica e fluida tecnica. Tutto ciò viene adattato alla situazione clinica del paziente, in base a quanto sia la presenza dell'affaticamento e del dolore. Inoltre, i pazienti sono stati invitati a mantenere la pratica anche a casa con sessioni di 15 minuti al mattino e pomeriggio, guidati da un DVD esplicativo degli esercizi di Tai Chi.

Gruppo di controllo: i pazienti del gruppo di controllo sono stati sottoposti ad una sessione educazionale per avere maggiori informazioni riguardo il disturbo, riguardo i sintomi, il mondo in cui gestirli e trattarli.

Drop Out: 6 dei 50 pazienti arruolati non sono riusciti a partecipare alla ricerca, tre di essi hanno avuto problemi nel raggiungere il ginnasio riabilitativo e gli altri tre per difficoltà nel gestire la famiglia e il lavoro.

Risultati: tra i due gruppi presi in esame non ci sono differenze dal punto di vista demografico, clinico o clinimetrico. Il gruppo di controllo non ha ricevuto alcun tipo di beneficio dalla tipologia di trattamento a cui è stato sottoposto (da T0 a T1).

- FIQ: in T1 (fine trattamento) il gruppo di Tai Chi ha mostrato miglioramenti significativi dell'FIQ rispetto a T0 (inizio trattamento, p < 0,05).
- SF-36: per quanto riguarda la qualità della vita non è stato trovato altro risultato utile. La SF-36 e le sue sotto scale non hanno mostrato risultati significativi: SPI (Summary Physical Index, p < 0,05), PF (Physical Functioning), RP (Role-Physical), GH (General Health), V (Vitality), RE (Role-emotional) (tutti p < 0,01) e BP (Bodily Pain, p < 0,01).
- FACIT: anch'essa senza significativi miglioramenti (p < 0.01).

- WPI: aumentato significativamente in T1 rispetto a T0 (p < 0.01), come anche i tender points hanno mostrato benefici (p < 0.001).
- PSQI: tra T1 e T0 i pazienti nel gruppo sperimentale hanno avuto un miglioramento (p < 0,05), soprattutto nella durata del sonno (p = 0,01) e nel disturbo del sonno (p = 0,001).ùHADS: anche il livello di ansia e depressione, secondo la scala, ha avuto un miglioramento significativo (p < 0,05).

Limitazioni: nonostante la validità dello studio e degli evidenti benefici che il Tai Chi offre ai pazienti che soffrono di Fibromialgia, non si può affermare che questo trattamento abbia evidenza scientifica a suo favore (vi è un numero troppo limitato di ricerche a disposizione). Inoltre, un altro limite presente è dato dal numero ristretto di partecipanti e l'assenza di follow-up a lungo termine.

Conclusione: si può concludere affermando come il trattamento di Tai Chi all'interno di una casistica di fibromialgici abbia portato benefici gran parte della sintomatologia di cui sono affetti: è stato evinto come questo migliori l'HRQol, l'affaticamento e la disabilità, il dolore riferito e il dolore nei tender points. L'ansia e la qualità del sonno stessi sono migliorati in modo significativo. Come già affermato il miglioramento della qualità della vita è il più importante. Al contrario di come è stato affermato più volte da altri studi, questo non ha portato a cambiamenti sostanziali dal punto di vista della SF-36, quindi alla funzionalità fisica, dolore corporeo, salute generale, vitalità e il ruolo emozionale, fisico e mentale. Inoltre, non sono stati trovati benefici nella SMI, nella salute mentale e nelle attività sociali. In questo studio è stato rilevato un effetto positivo anche a livello dei tender points e nel dolore riferito, due aspetti parziali della sintomatologia, ma molto presenti e importanti [61].

13.3.4. <u>Altered resting state functional connectivity of the</u> cognitive control network in fibromyalgia and the modulation effect of intervention

Tra Maggio 2015 e Settembre 2015 sono stati reclutati 24 pazienti fibromialgici adulti e 24 pazienti in salute, i pazienti con FM hanno partecipato ad un training di 12 settimane di Tai Chi.

Criteri di inclusione:

- Gruppo di Tai Chi: i partecipanti coinvolti all'interno dello studio sono stati pazienti fibromialgici adulti (21 o più anni) e pazienti in salute per il gruppo di controllo. I partecipanti sono simili per età, genere e BMI. I partecipanti dovevano rispecchiare i criteri del 1990 e del 2010, dovevano avere il desiderio e la volontà di completare le 12 settimane (2 sessioni a settimana) e, infine, la volontà di eseguire le valutazioni all'inizio dello studio e le visite di follow-up, oltre a parlare fluentemente l'inglese.
- Gruppo di controllo: l'età è simile a quella del gruppo sperimentale (entro 5 anni di differenza e 21 o più anni), genere ed etnia simili, BMI intorno ai 5 kg/m² rispetto agli altri partecipanti (sotto le 300 lbs), volontà di partecipare alle valutazioni.

Criteri di esclusione:

Gruppo di Tai Chi: chi viene diagnosticato con condizioni mediche che contribuiscono alla sintomatologia fibromialgica, chi ha avuto l'abilità di passare il PAR-Q (Physical Activity Readiness Questionnaire), punteggio del Mini Mental State Examination minore di 24/30, chi ha avuto in mente di spostare il proprio domicilio durante il periodo di studio, donne incinta o con gravidanza programmata, chi è stato arruolato in altri studi contemporaneamente negli ultimi 30 giorni, la presenza di controindicazioni per la valutazione periodica (pacemaker, impianti metallici, claustrofobia, gravidanza e obesità), altre esperienze di allenamenti di Tai Chi o simili nell'ultimo anno e condizioni mediche che limitano l'abilità di partecipare alle sessioni di Tai Chi.

 Gruppo di controllo: chi ha già svolto pratica di Tai Chi o simili, presenza di dolore cronico o acuto, presenza di controindicazioni per la valutazione (come il gruppo sperimentale).

Variable	Tai Chi (n=21)	Healthy Controls (n=20			
Female, no. (%)	20 (95.24)	19 (95.00)			
Age, yr.	53.10 (11.58)	52.9 (11.12)			
Race, no. (%)					
White	13 (61.90)	12 (60.00)			
Black	6 (28.57)	6 (30.00)			
Asian	2 (9.52)	2 (10.00)			
Body Mass Index, kg/m ²	29.37 (6.96)	27.28 (3.58)			
Beck Depression Inventory-II	19.71 (11.12)	2.75 (3.77)			

Tabella 5: caratteristiche dei pazienti ad inizio trattamento [62]

Valutazione degli outcome: la valutazione è avvenuta prima (all'inizio dell'intervento) e dopo le 12 settimane di intervento per il gruppo di Tai Chi, mentre il gruppo di controllo è stato valutato all'inizio del percorso. Le valutazioni sono avvenute al Massachusetts General Hospital nel Martinos Center per il Biomedical Imaging. Le immagini fMRI scannerizzate del cervello sono state acquisite grazie ad una echo-planar imaging.

Outcomes primari: in questo studio l'outcome primario è l'rsFC (Resting State Functional Connectivity) del DLPFC bilaterale (regione chiave del controllo cognitivo).

Outcomes secondari: sono stati utilizzati la FIQR (Fibromyalgia Impact Questionnaire Revised) e la BDI-II (Beck Depression Inventory).

Intervento di Tai Chi: i pazienti affetti da FM hanno partecipato all'intervento di Tai Chi con stile Yang a 108 posture composto da 60 minuti per 2 sessioni a settimana per un totale di 12 settimane al Tufts Medical Center. Il protocollo di Tai Chi è stato sviluppato appositamente per i pazienti con Fibromialgia. I partecipanti sono stati approvvigionati con materiali informativi sulla Fibromialgia e sul Tai Chi, inclusi i principi della pratica, le tecniche e le precauzioni. La sessione di allenamento è stata composta da riscaldamento, movimenti di Tai Chi, tecniche di respirazione e

rilassamento. I soggetti hanno continuato a mantenere l'attività fisica solita e allenamenti di forza. Devono continuare il trattamento farmacologico e mantenere le visite mediche costanti. I partecipanti sono stati invitati a mantenere l'attività di Tai Chi anche a casa per 30 minuti al giorno.

Drop Out: un paziente fibromialgico è stato escluso dall'analisi rsFC a causa di un eccessivo movimento del capo durante la scansione. Un paziente del gruppo di controllo è stato escluso a causa di un atrofia cerebrale.

Risultati: lo studio è terminato solo con 21 pazienti appartenenti al gruppo di Tai Chi e 20 del gruppo di controllo. La valutazione tramite FIQR ha dimostrato la severità della Fibromialgia nei pazienti affetti (45,1+/- 18,6), il BDI-II ha rivelato una moderata depressione (19,71+/- 11,12).

	Brain Regions		Cluster centroid (MNI)			
Conditions			x	y	z	Z
FM (post) > FM (pre)	Right middle frontal gyrus/precentral gyrus	811	42	12	38	6.10
	Left postcentral gyrus/supramarginal gyrus/operculum	1113	-44	-24	40	5.5
	Right middle frontal gyrus	227	40	54	2	4.3
	Bilateral middle cingulate cortex/MPFC/supplementary motor cortex	361	-4	26	36	4.0
	Left middle frontal gyrus	230	-36	40	46	4.4
	Left middle frontal gyrus	804	-38	48	8	5.6
	Bilateral precuneus	1238	-6	-68	46	5.0
	Right operculum	239	66	-16	16	3.7
FM (pre) > FM (post)	Left inferior temporal gyrus/fusiform gyrus/hippocampus/parahippocampus	212	-48	-18	-44	4.4
	Right PAG (small volume correction)	6	2	-22	-8	2.8
	Right caudate	264	22	-4	36	5.5
	Right inferior temporal gyrus	498	52	-24	- 38	5.0
	Left cerebellum gyrus	419	-20	-62	- 24	5.2

Tabella 6: regioni cerebrali con connettività differente tra la rACC/MPFC e altre regioni, nei pazienti con FM e i controlli sani prima e dopo il trattamento [62].

La differenza è significativa a livello di BDI tra i fibromialgici e il controllo (p < 0,0001). Inoltre, i punteggi precedenti e successivi al trattamento di Tai Chi sono migliorati a livello di FIQR (pre: 45,1+/-18,6 e post: 35,8+/-21,4; p = 0,003): Funzione (pre: 12,1+/-6,3 e post: 8,5+/-6,4; p = 0,001), Overall Impact (pre: 8,8+/-6,4 e post: 7,0+/-5,7; p = 0,05) e Symptoms (pre: 25,1+/-8,4 e post: 20,8+/-12; p = 0,017). Le analisi del BDI-II hanno mostrato come ci sia stata una differenza notevole tra pre e post trattamento nei fibromialgici (pre: 19,71+/-11,12 e post: 9,95+/-8,55; p = 0,0027).

Limitazioni: questo studio presenta un numero limitato di partecipanti, inoltre non presenta una randomizzazione, tale per cui non ha un alto grado di affidabilità.

Conclusione: in questo studio è stato dimostrato come il Tai Chi porti a miglioramenti della rsFC (Resting State Functional Connectivity) tra la CCN (Cognitive Control Network) e il bilaterale rACC e MPFC, associati ad una diminuzione del punteggio dell'Overall Impact nella FIQR. Si è dimostrato nel tempo come sia presente allostasi nei pazienti fibromialgici, questa è l'abilità di proteggere il corpo dalle attività alteratee dei mediatori che normalmente promuovono l'adattamento. Alcune modalità di trattamento come l'agopuntura, la terapia comportamentale e la riabilitazione corpomente sono state identificate come supporto per rafforzare l'allostasi e di conseguenza l'autoregolazione e l'adattamento (uno dei punti fondamentali del trattamento non farmacologico). In generale è stato provato che i pazienti con FM hanno mostrato un incremento della rsFC tra il CCN e il rACC/MPFC, che riflette una risposta di adattamento alla Fibromialgia [62].

Analisi ricerche Yoga:

13.3.5. A pilot randomized controlled trial of the Yoga of

Awareness program in the management of fibromyalgia

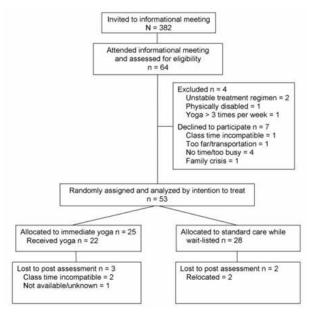
Questa ricerca è stata pubblicata il 23 Agosto 2017 dalla HHS Public Access. La ricerca è stata effettuata nell'Oregon Health and Science University School of Nursing.

Criteri di inclusione: le partecipanti incluse nel progetto sono state tutte donne adulte (21 o più anni) che hanno ricevuto una diagnosi di FM grazie ai criteri ACR 1990 e 2010 nell'ultimo anno, dovevano avere un regime di trattamento costante sia farmacologico che non da almeno 3 mesi.

Criteri di esclusione: sono stati esclusi coloro che avevano residenza a più di 70 miglia dal centro di ricerca, chi era parte di un gruppo di yoga per almeno 3 giorni a settimana, chi aveva contemplato il suicidio, chi era ancora

in fase di determinazione della disabilità, chi aveva una chirurgia programmata nel periodo dell'intervento, chi aveva una disabilità che avrebbe impedito la partecipazione, chi non aveva il desiderio di cambiare il proprio tipo di trattamento e chi non parlava inglese.

Randomizzazione: Nel periodo che è intercorso fra Ottobre 2009 e Gennaio 2010 sono stati selezionati i partecipanti allo studio, 382 donne sono state contattate via mail, 64 hanno partecipato ad un incontro di eleggibilità, 56 sono state classificate come papabili, di cui tre sono state escluse. Le 53 donne selezionate sono state randomizzate nel gruppo di Yoga (25) e nel



gruppo di controllo (28). Le pazienti sono state suddivise nel gruppo di programma immediato di Yoga (intervento) o nel gruppo della lista di attesa (controllo).

Figura 16: flow chart dei partecipanti allo studio e della loro randomizzazione [63]

Valutazione degli outcome: le valutazioni degli outcomes sono state amministrate all'inizio dell'intervento (2 settimane antecedenti rispetto all'inizio del periodo di intervento) e nel post-trattamento (la stessa settimana in cui è terminato il trattamento).

Outcomes primari: l'outcome primario del trattamento è stato il FIQR (Fibromyalgia Impact Questionnaire Revised), per la valutazione della sintomatologia generale della Fibromialgia.

Outcomes secondari: gli outcomes secondari sono suddivisi in varie categorie: la valutazione è avvenuta tramite PGIC (Patients Global Impression of Change), Total Myalgic Score, Number of Tender Points, SCBT, CPAQ (Chronic Pain Acceptance Questionnaire), CSQ (Client Satisfaction Questionnaire) e VMPCI.

Intervento Yoga: l'intervento è consistito in 1 sessione di 120 minuti per 8 settimane. Sono stati formati gruppi di 7-12 partecipanti. Ogni gruppo fu guidato da un maestro certificato di Yoga e per la standardizzazione dell'intervento è stato dato loro un manuale istruttivo sviluppato per dare delle linee guida. I partecipanti sono stati incoraggiati a praticare lo Yoga a casa per 20-40 minuti al giorno per 5-7 giorni, guidati da un DVD prodotto da professionisti. Le posture o pose possono essere fatte sia con la sedia che senza sedia.

Gruppo di controllo: i pazienti sono stati contattati al telefono 5 settimane dopo l'inizio dell'intervento, per rispondere ad un questionario e progettare il periodo post-trattamento, i pazienti sono stati invitati a praticare Yoga dopo la fine delle 8 settimane di intervento.

Risultati:

FIQR: i risultati delle analisi effettuate post trattamento hanno mostrato come la FIQR sia stata significativamente in favore del trattamento di Yoga. In particolare gli aspetti maggiormente migliorati di questo questionario sono la sottoscala della funzione, la Balance-Eyes Open score e la sottoscala sulla povera qualità del sonno. Le analisi post trattamento hanno condotto a cambiamenti clinicamente significativi a favore del gruppo di intervento: Total Score (13,6% riduzione), Function Subscale (15,8%) e lo score sull'ansia (23,5%), altre scale hanno mostrato riduzione del dolore

- (9,5%), dello stress emotivo (9,7%), della depressione (8,6%) e della qualità della vita.
- PGIC: i risultati mostrati dallo Yoga mostrano un miglioramento importante nei sintomi fibromialgici e nella forza. Il progresso effettuato dai sintomi fibromialgici è valutato del 4,5% grazie allo Yoga rispetto allo 0,0% del gruppo di controllo.
- Total Myalgic score: non è migliorato nei suoi punteggi dopo il trattamento.
- CSQ: alcuni risultati che indicano dei grandi progressi nella condizione dello Yoga sono stati trovati nel questionario che valuta la catastrofizzazione del dolore.
- VMPCI: gli indicatori di questa scala hanno avuto importanti sviluppi nel problem solving, nella rivalutazione positiva, nell'uso della religione, nell'autoisolamento e nel disimpegno. Inoltre, è cresciuto il punteggio di distanziamento e delle strategie di adattamento.

Variable	Yoga		Control				
	Baseline Mean (SD)	Post Mean (SD)	Baseline Mean (SD)	Post Mean (SD)	Effect	F/β	P
FIQR total score	48.32 (17.47)	35.49 (17.61)	49.26 (17.71)	48.69 (18.88)	15.28	F	.0003***
Symptoms (FIQR)	27.16 (7.59)	20.08 (8.25)	26.84 (9.23)	27.50 (8.43)	20.52	F	<.0001 ***
Function (FIQR)	12.36 (7.16)	9.73 (7.52)	12.85 (6.22)	12.40 (6.59)	3.36	F	.0727^
Overall impact (FIQR)	8.80 (4.84)	5.68 (3.65)	9.57 (5.43)	8.79 (5.57)	7.79	β	.0074 **
Pain (FIQR)	5.24 (12.18)	4.12 (2.05)	5.11 (2.31)	5.14 (2.27)	-1,11	β	.0186**
Fatigue (FIQR)	6.36 (2.18)	4.76 (2.52)	6.39 (2.17)	6.71 (1.61)	-1.94	β	.0006***
Stiffness (FIQR)	6.36 (2.00)	4.72 (1.90)	5.68 (2.36)	5.82 (1.79)	-1.40	β	.0025**
Poor sleep (FIQR)	7.16 (2.43)	5.72 (3.09)	5.83 (2.83)	6.11 (2.90)	-1.31	β	.0592^
Depression (FIQR)	2.76 (2.60)	1.68 (2.01)	4.21 (2.67)	3.75 (2.70)	-1.52	β	.0199*
Poor memory (FIQR)	5.40 (2.57)	4.20 (2.75)	5.21 (2.59)	5.43 (2.52)	-1.35	β	.0213*
Anxiety (FIQR)	4.20 (3.03)	2.68 (2.59)	4.54 (3.13)	4.14 (2.19)	1.28	β	.0407*
Tenderness (FIQR)	6.00 (2.74)	5.00 (2.97)	5.32 (2.29)	5.96 (2.36)	-1.47	β	.0077**
Poor balance (FIQR)	4.64 (2.16)	3.12 (2.44)	4.64 (2.18)	4.89 (2.54)	-1.77	β	.0018**
Environment sensitivity (FIQR)	6.20 (2.97)	4.16 (2.78)	6.75 (2.46)	7.04 (2.25)	-2.62	β	.0001***
Overall improvement (PGIC)		5.05 (0.72)		3.69 (80.8)	32.92	β	<.0001 ***
Total myalgic score	38.03 (7.97)	29.26 (12.19)	36.44 (7.63)	29.04 (10.54)	-1.22	β	.6236
Number of tender points	17.32 (1.41)	15.61 (2.45)	17.07 (1.33)	15.18 (3.71)	0.28	β	.7474
Strength (timed chair rise)	9.75 (3.01)	11.88 (4.13)	10.00 (3.17)	10.64 (3.63)	1.52	β	.0344*
Balance-eyes open (SCBT)	27.76 (4.82)	30.00 (0.00)	29.64 (1.89)	29.29 (3.78)	1.27	β	.0881 ^
Balance-eyes closed (SCBT)	26.25 (7.72)	29.60 (2.00)	24.68 (8.91)	27.32 (8.99)	1.52	В	.2427

Tabella 7: Valutazione della sintomatologia fibromialgica e dei deficit funzionali, annessa anche la deviazione standard tra l'inizio e il post trattamento [63].

Variable	Yoga		Control				
	Baseline Mean (SD)	Post Mean (SD)	Baseline Mean (SD)	Post Mean (SD)	Effect	<i>F</i> /β	P
Acceptance total score (CPAQ)	70.32 (15.92)	75.40 (13.10)	62.61 (19.18)	65.61 (17.57)	2.73	F	.1046
Activity engagement (CPAQ)	43.32 (11.21)	46.48 (9.33)	36.82 (11.48)	38.43 (10.42)	3.49	F	.0465*
Pain willingness (CPAQ)	27.00 (6.56)	28.92 (7.31)	25.79 (8.87)	27.18 (8.35)	0.32	F	.5731
Pain catastrophizing (CSQ)	1.33 (1.07)	0.94 (0.87)	1.68 (1.24)	1.62 (1.03)	-0.47	β	.0154*
Problem solving (VMPCI)	2.67 (0.87)	2.78 (0.55)	2.45 (0.77)	2.43 (0.51)	0.26	β	.0310*
Positive reappraisal (VMPCI)	2.78 (0.76)	2.833 (0.54)	2.36 (0.52)	2.36 (0.49)	0.27	β	.0285*
Distraction (VMPCI)	2.81 (0.81)	2.45 (0.73)	2.43 (0.71)	2.41 (0.81)	-0.24	β	.1331
Use of religion (VMPCI)	2.14 (1.41)	2.32 (1.41)	1.56 (1.38)	1.54 (1.17)	0.28	β	.0281 *
Use of social support (VMPCI)	1.77 (0.81)	1.73 (0.80)	1.90 (0.84)	1.89 (0.79)	-0.06	β	.6496
Distancing (VMPCI)	2.62 (0.80)	2.44 (0.69)	1.87 (0.89)	2.18 (0.75)	-0.24	β	.0715
Self-blame (VMPCI)	2.86 (0.65)	2.70 (0.64)	2.52 (0.67)	2.58 (0.60)	-0.07	β	.6197
Self-isolation (VMPCI)	2.08 (1.16)	1.51 (0.86)	2.30 (1.17)	2.17 (1.00)	-0.53	β	.0029**
Confrontation (VMPCI)	1.20 (0.98)	0.92 (0.77)	1.43 (0.94)	1.34 (0.81)	-0.28	β	.0707 ^
Disengagement (VMPCI)	1.06 (0.76)	0.74 (0.59)	1.14 (0.74)	1.14 (0.66)	-0.35	β	.0096**

Tabella 8: valutazione delle strategie di adattamento al dolore e la deviazione standard tra inizio e post trattamento [63].

Limitazioni: una limitazione di questi studio è stata la difficoltà di seguire il metodo ITT (intention to treat), il numero ristretto di outcomes coinvolti e il piccolo numero di pazienti coinvolti. Un'altra limitazione è data dalla presenza di una tipologia di Yoga volta al solo obiettivo di rilassare, senza essere associata a tecniche di adattamento cognitivo o componenti educazionali. Le maggiori limitazioni sono, quindi, la presenza di un campione molto piccolo, l'assenza di follow-up e un eccessivo affidamento all'auto valutazione da parte dei partecipanti tramite i questionari.

Conclusione: i risultati suggeriscono come lo Yoga abbia condotto a benefici riguardo la gestione del dolore, incluso il maggiore utilizzo di strategie di adattamento e minore catastrofizzazione e autoisolamento. La promozione di un adattamento è legata ad un approccio più vario ed ampio rispetto ad uno più limitato e circoscritto. Nonostante lo Yoga venga praticato da moltissimi anni, sono state condotte ricerche solo recentemente sulla sua efficacia nel trattamento di patologie con dolore cronico. questo intervento porta una riduzione della sintomatologia nelle donne affette da FM e si hanno varie prove di ciò. Innanzitutto, lo Yoga permette di accettare la patologia e dà la forza di conoscere il dolore e le esperienze stressanti, oltre ad aiutare a diminuire lo stress emotivo. In secondo piano, da beneficio alla energia mentale e fisica come l'esercizio aerobico, oltre ad aiutare la gestione dell'affaticamento. Infine, lo Yoga produce una risposta rilassante (volumi maggiori di aria durante la respirazione e un abbassamento della frequenza cardiaca), ma aiuta nel migliorare anche l'equilibrio e la forza (due aspetti molto colpiti dalla Fibromialgia) [63].

13.3.6. Follow-up of Yoga of Awareness for Fibromyalgia

Lo studio in questione è stato eseguito come follow-up del Carson et al. 2010. È stato impostato un trattamento basato sullo "Yoga of Awareness".

Criteri di inclusione: sono stati inseriti pazienti di 21 o più anni diagnosticati grazie ai criteri diagnostici ACR del 1990 e 2010, chi ha seguito un trattamento farmacologico o non farmacologico per 3 o più mesi.

Criteri di esclusione: residenza a 70 miglia o più di distanza che avrebbe impedito la partecipazione allo studio, già partecipante ad un trattamento di Yoga intensivo, chi ha contemplato il suicidio, chi era in fase di determinazione di una disabilità, programmazione di una chirurgia durante il periodo di studio, presenza di una disabilità fisica che avrebbe potuto portare a limitazioni dell'intervento, non avere il desiderio di cambiare il proprio trattamento farmacologico e non farmacologico e non parlare inglese.

Randomizzazione: come indicato nello studio precedente. Nel periodo che è intercorso fra Ottobre 2009 e Gennaio 2010 sono stati selezionati i partecipanti allo studio, 382 donne sono state contattate via mail, 64 hanno partecipato ad un incontro di eleggibilità, 56 sono state classificate come papabili, di cui tre sono state escluse. Le 53 donne selezionate sono state randomizzate nel gruppo di Yoga (25) e nel gruppo di controllo (28). Le pazienti sono state suddivise nel gruppo di programma immediato di Yoga (intervento) o nel gruppo della lista di attesa (controllo).

Valutazione degli outcome: gli outcomes sono stati valutati in 3 periodi differenti (all'inizio del trattamento, circa 2 settimane prima che iniziasse il gruppo di intervento immediato; il secondo fu effettuato una settimana dopo la fine del trattamento per il gruppo immediato; il terzo fu effettuato tre mesi dopo, ad una settimana di distanza dalla fine del trattamento per la lista di attesa) utilizzando il servizio online SurveyMonekey.com, un diario in tempo reale giornaliero utilizzato per la valutazione di 18 su 21 partecipanti al gruppo di intervento immediato e 17 dei 18 partecipanti della wait-list. Gli outcomes includono la valutazione di dolore, affaticamento, stress emotivo, vigore, accettazione e rilassamento. I partecipanti sono stati contattati ogni settimana per verificare la loro costanza nella compilazione del questionario, per chi avesse avuto problemi di connessione ad internet è stato creato un diario apposito su carta da compilare a mano e da consegnare ogni giorno.

Outcomes primari: la principale forma di outcome è data dalla FIQR (Fibromyalgia Impact Questionnaire Revised), la quale è suddivisa in varie sotto scale che valutano la sintomatologia fibromialgica.

Outcomes secondari: parte di questo gruppo sono la PGIC, il Total Myalgic Score, Number of Tender Points, SCBT, CPAQ, VMPCI

Intervento di Yoga: i partecipanti che hanno completato le 8 settimane di intervento dello Yoga e la seconda valutazione, sono stati chiamati per un follow-up a 3 mesi di distanza dall'inizio, senza supervisioni o contatti di alcun tipo tra le ultime due valutazioni. I pazienti hanno continuato il loro training di Yoga giornaliero grazie ai DVD e CD esplicativi. Il trattamento effettuato nelle 8 settimane rispecchia quello descritto nello studio precedente.

Gruppo di controllo: tra l'inizio dello studio e la seconda valutazione, la lista di attesa o gruppo di controllo ha continuato a ricevere lo stesso tipo di trattamento che avrebbe ricevuto al di fuori dello studio. A 5 settimane sono stati contattati per l'organizzazione del periodo di trattamento cui sarebbero stati sottoposti appena terminato quello del gruppo di intervento. Avvenuta la seconda valutazione questo gruppo è stato sottoposto allo stesso periodo e metodo di trattamento rispetto al precedente.

Drop Out: dei 25 partecipanti randomizzati al gruppo di intervento immediato, solo 21 hanno completato le tre valutazioni, mentre dei 28 partecipanti al gruppo di controllo, solo 18 hanno ricevuto l'intervento dopo la seconda valutazione e hanno completato le tre valutazioni.

Risultati: confrontando i due gruppi presi in considerazione si possono notare numerose differenze. Se prendiamo i valori di entrambi i gruppi a seguito dei rispettivi interventi notiamo come due outcomes siano migliorati rispetto ai 30 dello studio svolto precedentemente. I due outcomes si riferiscono allo spirito di adattamento e l'accettazione giornaliera. Inoltre, il gruppo di intervento immediato ha mostrato meno stress giornaliero. Invece, la lista di attesa ha avuto riscontri significativi dal punto di vista della FIQR Overal Impact e Symptom Item for Tenderness. Altri due outcomes sono migliorati nella lista di attesa alla fine dell'intervento, ovvero il Total Myalgic Score e il Number of Tender Points.

Nel confronto tra la seconda e la terza valutazione non sono state trovate particolari differenze nei 30 outcomes (che sono migliorati nel post trattamento rispetto all'inizio). Invece, nel follow-up sono stati scovati benefici nei test fisici di forza, un po' meno importanti sono stati i punteggi ricevuti nell'FIQR Symptoms Subscale, Overall Improvement e sugli items della stessa scala riguardanti il problem solving, l'affaticamento e la rigidità. Altri risultati positivi sono evinti da una maggiore consapevolezza riguardo le posture effettuate durante l'intervento, si è notato come lo Yoga porti ogni giorno ad un maggiore rilassamento (p = 0.001), ad una diminuzione del dolore (p = 0.027), dell'affaticamento (minori punteggi nell'FIQR fatigue scores, (p = 0.052), dello stress (p = 0.047), un maggiore vigore (p = 0.011), un minore impatto della sintomatologia e meno catastrofizzazione del dolore (p = 0.072).

Limitazioni: un limite importante è stata l'assenza di un controllo attivo dei pazienti, la dipendenza eccessiva da dati di auto valutazione, possibili effetti terapeutici alterati a causa della presenza di un unico fornitore di intervento, la prevalenza di una etnia (bianca), ben educata e di classe media, oltre alla presenza di possibili *bias* dovuti alla volontà comune dei partecipanti riguardo la presenza in un trattamento a base di Yoga.

Conclusione: i risultati riportati evidenziano che le analisi svolte possono essere replicate e che i benefici ottenuti possono essere mantenuti per medio termine grazie ad una attività casalinga di Yoga. Lo Yoga of Awareness ha come scopo quello di sviluppare un profondo livello di coscienza di se stessi, oltre ad includere *cues* di tipo sensoriale ed emotivo. I risultati più noti e significativi, come differenza tra i due gruppi e tra il post-trattamento e il follow-up, sono stati nel Myalgic Scores, ovvero il Total Myalgic Score e il Number of Tender Points. Questi punteggi erano molto minori nel gruppo di lista d'attesa, ma sono migliorati molto al follow-up anche nel gruppo immediato. Questo studio ha mostrato come le strategie di adattamento siano cresciute in maniera importante e di come queste siano collegate al beneficio nei confronti dei sintomi della Fibromialgia. I cambiamenti sono stati modesti e le scale che sono maggiormente cambiate in positivo sono la misura della catastrofizzazione del dolore e la misura dell'accettazione del dolore. In conclusione possiamo affermare che l'evidenza di questo studio

guida verso la possibilità di mantenere e replicare gli effetti della terapia "Yoga of Awareness" in ricerche più grandi, rigorose e a lungo termine per determinare l'efficacia effettiva di questa soluzione terapeutica [64].

13.3.7. <u>The Pain Outcomes Comparing Yoga vs. Structured</u> <u>Exercise (POYSE) Trial in Veterans With Fibromyalgia Study</u> Design and Methods

Criteri di inclusione: i pazienti sono stati eletti per lo studio secondo la loro diagnosi di FM seguendo i criteri del 2010, con severità del dolore moderata, con una dose stabile di trattamento farmacologico da almeno 4 settimane e accesso al telefono per avere la possibilità di fare valutazione telefonicamente.

Criteri di esclusione: chi presentava condizioni mediche severe che portavano alla limitazione dell'intervento, psicosi attiva, schizofrenia, idee suicide, disordini cognitivi moderati o intensi, partecipazione a lezioni di Yoga o programmi di esercizi negli ultimi tre mesi.

Randomizzazione: un totale di 2671 lettere di reclutamento sono state inviate ai potenziali partecipanti, 623 sono stati contattati da telefono e 371 sono stati classificati come eleggibili. Sono stati inseriti all'interno di questo studio 256 partecipanti. Dopo che è stata effettuata una intervista all'inizio dell'intervento, i partecipanti sono stati randomizzati nei gruppi di Yoga e SEP (Structured Exercise Program), rispettivamente 129 e 127.

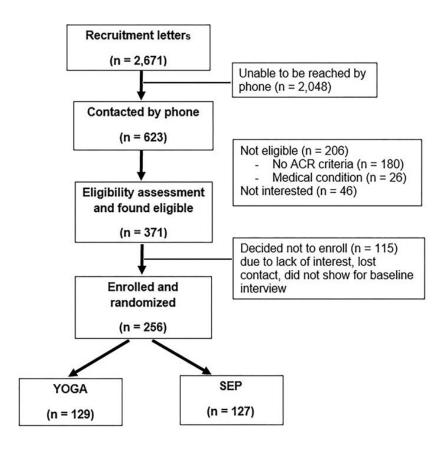


Figura 17: flow chart della scelta dei partecipanti allo studio con relativa randomizzazione [65]

Valutazione degli outcome: le valutazioni degli outcomes dei partecipanti son state effettuate all'inizio del trattamento, a 1, a 3, a 6 e a 9 mesi di distanza dall'inizio dello studio da intervistatori in cieco.

Outcomes primari: l'outcome principale è stato l'uso della FIQR (Fibromyalgia Impact Questionnaire Revised) per valutare l'impatto generale e la severità della Fibromialgia.

Outcomes secondari: una parte degli outcomes secondari è data dalla BPI (Brief Pain Inventory), Pain Catastrophizing Scale, PHQ-9 (Patient Health Questionnaire-9), GAD-7 (General Anxiety Disorder-7), PC-PTSD (Primary Care PTSD Screen), DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders), MFI (Multidimensional Fatigue Inventory), MOS (Medical Outcomes Study), SF-12 (Medical Outcomes Study Short Form Questionnaire), RAPA (Rapid Assessment of Physical Activity), PGIC (Patient Global Impression of Change).

Intervento di Yoga: sono stati creati gruppi di lavoro di 8-12 partecipanti per lavorare 12 settimane (3 mesi). L'intervento di Yoga è stato organizzato per 1 sessione a settimana (90 minuti) ed è stato guidato da un terapista di Yoga primario. L'obiettivo fu quello di portare una riduzione del dolore, affaticamento, disturbi del sonno, limitazioni funzionali e stress psicologico. L'intervento include posture (asanas), tecniche di respirazione (pranayama), rilassamento e meditazione (per raggiungere il dhyana). I pazienti sono stati, inoltre, approvvigionati con attrezzature per facilitare la pratica di Yoga. Per standardizzare l'intervento e renderlo riproducibile sono stati descritti il contenuto e la struttura generale delle lezioni. Un audio di rilassamento è stato registrato per i partecipanti, i quali avrebbero dovuto ascoltarlo per tre volte a settimana, così da rinforzare i contenuti delle lezioni. Inoltre, sono stati dati dei DVD per completare il lavoro delle registrazioni audio. I pazienti sono stati invitati a utilizzare 20-40 minuti al giorno per 3 giorni a settimana il DVD e praticare Yoga in casa.

Gruppo di controllo: i partecipanti al gruppo di controllo hanno eseguito un programma che includeva due componenti: esercizio aerobico graduale e esercizi generali per migliorare il benessere corporeo, la fascia addominale e la forza. La parte di esercizio aerobico aveva una durata di 15 minuti inizialmente, a bassa intensità, per poi crescere nel tempo fino ai 30-35 minuti totali. Le sessioni generali state suddivise in 5 minuti di riscaldamento iniziali, 30-35 minuti di esercizio aerobico, 25-30 di esercizi di rinforzo e 10-15 minuti di flessibilità e 5 minuti di raffreddamento finale (un totale di circa 75 minuti) per una volta a settimana in un totale di 12 settimane.

Risultati: la ricerca effettuata non ha raggiunto il numero minimo di partecipanti che aveva come obiettivo.

Limitazioni: le limitazioni di questo studio sono diverse, il numero di partecipanti non ha raggiunto quello prestabilito, il fatto che sia uno studio effettuato in un'area territoriale limitata, solo partecipanti veterani e l'intervento non ha avuto possibilità di essere misurato con scale oggettive.

Conclusione: questo studio ha direttamente comparato l'intervento di Yoga e l'esercizio aerobico SEP. Molti altri non hanno mai comparato questi due

interventi, hanno sempre avuto un numero ridotto di pazienti, o solo partecipanti femminili o non sono stati comparati con interventi non farmacologici. Nonostante le limitazioni, lo studio ha numerosi punti di forza: la comparazione di due interventi il cui scopo è quello di migliorare la gestione della patologia, il fatto che siano interventi non farmacologici efficaci nell'affrontare la sintomatologia, la presenza di partecipanti presi poco in considerazione in altri studi, il fatto che l'outcome primario abbia mostrato miglioramenti significativi (8,1 punti o 0,46 SD) rispetto al gruppo di controllo, nonostante il numero non raggiunto di partecipanti, e la presenza di un numero vasto di pazienti inclusi. In conclusione l'intervento ha un potenziale elevato per provvedere alla salute della persona affetta da FM ed ha bisogno di maggiori studi e risultati che ne confermino l'efficacia [65].

Pilot Studies:

13.3.8. An eight-week yoga intervention is associated with improvements in pain, psychological functioning and mindfulness, and changes in cortisol levels in women with fibromyalgia

In questo studio pilota sono state inserite solo partecipanti donne, dato che la prevalenza di pazienti affette da Fibromialgia è di genere femminile. Il criterio di inclusione principale fu la diagnosi della patologia da parte di un medico, mentre quello di esclusione fu l'essere di genere maschile, praticare Yoga, diagnosi di disordini psicologici, cambio di trattamento farmacologico nel mese precedente all'inizio del trattamento, abitudine di fumare almeno 15 sigarette al giorno, gravidanza o allattamento.

La valutazione degli outcome è stata effettuata prima (T1), mentre (T2) e dopo l'intervento (T3).

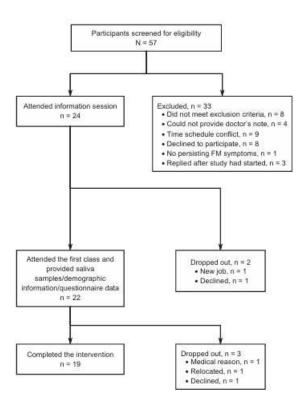


Figura 18: flow chart della scelta dei partecipanti allo studio [66]

I partecipanti hanno fatto parte di un intervento di Hatha Yoga di 2 sessioni a settimana (75 minuti) per 8 settimane al Vidya Institute a Toronto. È un programma molto simile allo "Yoga of Awareness" di *Carson et al.*, ma differisce nella presenza dell'insegnamento della filosofia Yoga, invece che una presentazione didattica. Gli aspetti che vengono insegnati sono la non violenza (*ahimsa*), non essere ambiziosi (*aparigraha*) e la guida per le relazioni con il sé (*niyamas*). Le teorie filosofiche che sono state insegnate all'inizio della sessione vengono riportate a livello fisico in posture svolte lentamente e strutturate in sequenze fluide per calmare il sistema nervoso simpatico. Le sessioni sono terminate con il "il corpo del cadavere" (*savasana*), accompagnato da una scannerizzazione e visualizzazione del proprio corpo, per aiutare i pazienti a rilassarsi.

Finite le sessioni i partecipanti hanno svolto un follow-up consegnando campioni di saliva (per l'analisi del cortisolo), completando una serie di questionari e riflettendo sulle esperienze personali.

Sono stati somministrati diversi questionari durante le tre valutazioni temporali: McGill Pain Questionnaire short-form 2 (MPQ-SF-2), Numeric Rating Scale (NRS), Sum of Local Areas of Pain (SLAP), Pain Catastrophizing Scale (PCS), Pain Disability Index (PDI), Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), Five Facet Mindfulness Questionnaire (FFMQ).

Lo studio ha valutato l'effetto dell'intervento di Yoga su vari sintomi. I risultati hanno mostrato miglioramenti post-intervento in molte variabili psicologiche e dolorifiche, inclusi il dolore costante, la catastrofizzazione del dolore, l'accettazione del dolore cronico, la mindfulness e altro. I risultati presenti suggeriscono un miglioramento di molte variabili del dolore e variabili psicologiche.

Questo indica come altri studi debbano ricercare risultati su un campione più ampio e con un follow-up più lungo [66].

13.3.9. <u>Impact of daily yoga based exercise on pain</u> catastrophizing, and sleep amongst individuals with fibromyalgia

Sono stati selezionati 46 pazienti iniziali, di cui solo 36 hanno terminato il percorso. I partecipanti di questo Pilot Study sono stati inclusi in base alla fascia di età (18-75 anni), la loro diagnosi di FM grazie ai criteri del 2011 da almeno 6 mesi, la presenza di una terapia farmacologica costante, dolore costante sopra il 4/10 della scala VAS, disturbi del sonno con valore maggiore di 5 nella scala PSQI, l'abilità di parlare inglese e capirlo, l'accesso ad attrezzatura di comunicazione come telefono, computer o tablet e il desiderio, oltre che le possibilità fisiche, di partecipare agli esercizi di Yoga. Sono stati esclusi tutti coloro che erano trattati per una patologia oncologica, gli affetti da osteomielite o disordini ossei, chi presenta una patologia infiammatoria sistemica cronica, chi presenta una patologia di tipo psicologico, le donne in gravidanza, chi ha una patologia tale da dover ricevere una chirurgia, chi svolge una attività intensa di esercizi, chi pratica meditazione per almeno 20 minuti a settimana. Non sono stati inclusi coloro

che hanno lasciato l'intervento prima delle 6 settimane o hanno già partecipato a 4/6 settimane di lezioni di Yoga.

Ogni settimana i partecipanti hanno compiuto sessioni di asanas, meditazione e altri esercizi a base di mindfulness. Il Satyananda Yoga è una forma tradizionale che include asanas, pranayama, pratyahara e meditazione. È una terapia con movimenti gentili e adattati per essere poco incisivi a livello della sintomatologia fisica. Alla fine di ogni settimana di Yoga i partecipanti hanno completato il "weekly check-in", dove veniva riportato il numero di giorni e la quantità di tempo/giorni in cui hanno fatto Yoga a casa fino all'ultimo giorno di lezione.

Questo studio suggerisce che un intervento a base di Satyananda Yoga possa modulare una parte della sintomatologia della FM, quale il dolore, il sonno e la catastrofizzazione del dolore, ma sono benefici variabili in base alle caratteristiche dei pazienti. Ad esempio, chi ha praticato maggiormente e costantemente ha raggiunto migliori risultati. In generale questo Pilot Study permette di concludere che gli esercizi a base di Yoga possono essere efficaci per decrementare il dolore, la catastrofizzazione e i disturbi del sonno in alcuni dei partecipanti. Ricerche future dovranno esplorare l'efficacia dei diversi stili di Yoga e dei differenti protocolli. Inoltre, deve essere investigato l'effetto clinico dello Yoga sull'affaticamento, l'efficienza del riposo e la gestione della catastrofizzazione, ma dovrà essere rivisto in un campione ben più ampio. Infine, lo Yoga può essere considerato come una terapia gentile, salubre e adattabile in base al bisogno. Sicuramente può essere classificato come uno strumento benefico e complementare ad altre terapie convenzionali usate per la gestione della Sindrome Fibromialgica [67].

13.4. Discussione

La revisione della letteratura che è stata condotta ha mostrato come non sia possibile fare un confronto statistico tra i vari *trial* che sono stati condotti nel periodo considerato (dal 1° Gennaio 2010 al 15 Settembre 2024), per la presenza di un numero ridotto di studi condotti e di una importante differenza fra i

procedimenti e *settings* utilizzati, indi per cui è da classificare come una revisione principalmente qualitativa.

Autore/anno	Partecipanti/popolazione	Intervento	Outcomes	Conclusioni
Wang et al. 2018	T1: 39 (17,26%) T2: 37 (16,37%) T3: 39 (17,26%) T4: 36 (15,92%) C: 75 (33,19%)	T: Tai Chi stile Yang, vengono insegnati i principi, le tecniche e le precauzioni. Ogni sessione ha inizio con riscaldamento ed è seguita da movimenti meditativi, tecniche di respirazione e di rilassamento. 4 gruppi assegnati a trattamenti da 1/2 sessioni a settimana per 12/24 settiman (60 minuti). C: riscaldamento attivo con movimenti lenti e stretching, esercizio aerobico da bassa a moderata intensità e raffreddamento con stretching statico e dinamico	FIQR, SF-36, HADS, BDI	Comparato con l'esercizio aerobico (il trattamento non farmacologico più comune), il Tai Chi si è dimostrato efficiente allo stesso modo e anche di più. Un trattamento prolungato nel tempo ha un apporto più positivo. È da considerare come opzione complementare nel trattamento multidisciplinare
Wang et al. 2015	TA: 36 TB: 36 TC: 36 TD: 36 C: 72	T: Tai Chi stile Yang in 10 forme (sintetizzate da 108 posture). 4 gruppi assegnati a periodi di trattamento di 1/2 sessioni a settimana per 12/24 settimane (60 minuti) C: 2 sessioni (60 minuti) per 24 settimane e camminare 30 minuti al giorno. Ogni sessione include un riscaldamento (15 minuti) con cammino e stretching, attività aerobica (20 minuti) e raffreddamento con stretching statico e dinamico (25 minuti).	FIQR, WPI, SF-36, Patients Global Fibromyalgia Severity	Il completamento dello studio proposto ha evidenziato come il Tai Chi sia preferibile all'esercizio aerobico per la sua semplicità, il suo costo ridotto, l'efficacia e la durevolezza del trattamento per una incidenza sui costi economici del sistema di salute. Ma non si è compreso se un trattamento più lungo possa portare più benefici rispetto ad uno ridotto.

Autore/anno	Partecipanti/popolazione	Intervento	Outcomes	Conclusioni
Bongi et al. 2016	T: 22 C: 22	T: 2 sessioni a settimana (60 minuti) per 16 settimane. Ogni sessione è composta da respirazione, concentrazione e mantenimento di posture; esercizi di bilanciamento fisico, mentale e emozionale e lo studio e pratica di una forma di Tai Chi che viene svolta ripetutamente. C: 2 sessioni a settimana per 16 settimane Sessione di educazione per avere informazioni riguardo la patologia, i sintomi, la sua gestione e il modo di far fronte ad essi	FIQ, SF-36, HAQ, PSQI, HADS	Questo studio conferma l'efficacia del Tai Chi nei pazienti con Fibromialgia in Italia andando a ridurre il dolore e la disabilità, migliorando la qualità di vita e riducendo l'ansia.
Kong et al. 2019	T: 24 (FM) C: 24 (in salute)	T: 2 sessioni a settimana (60 minuti) per 12 settimane di Tai Chi stile Yang. Sono stati consegnati materiali sulla Fibromialgia, programma di Tai Chi e principi di Tai Chi, pratica di tecniche e precauzioni. Ogni sessione: riscaldamento, movimenti di Tai Chi, tecniche di respirazione e rilassamento. 30 minuti al giorno di Tai Chi. C: soggetti sani controllati all'inizio dello studio.	rsFC, FIQR, BDI-II	I pazienti fibromialgici hanno mostrato un miglioramento della rsFC tra il CCN e il rACC/MPFC. Il Tai Chi può migliorare la sintomatologia dellaFM e l'allostasi per promuvore l'autoregolazione e meccanismi di adattamento, oltre a un effetto terapeutico benefico.

Tabella 9: descrizione grafica degli studi riferiti al Tai Chi inclusi all'interno della revisione

Autore/anno	Partecipanti/popolazione	Intervento	Outcomes	Conclusioni
Carson et al. 2010	Y. 25 C: 28	Y: 1 sessione a settimana (120 minuti) per 8 settimane. Ogni lezione di Yoga della consapevolezza include posizioni di stretching lento (40 minuti), meditazione mindfulness (25 minuti), tecniche di respirazione (10 minuti) per l'applicazione didattica (20 minuti) per l'applicazione dei principi dello yoga anche a casa (20-40 minuti per 5-7 giorni), grazie a delle linee guida, e confronto in gruppo (25 minuti). C: pazienti ricevono una routine di assistenza medica, vengono contattati a 5 settimane dall'inizio dello studio e si decide come organizzare l'assetto post-trattamento. dopodiché vengono invitati ad essere inseriti nel programma di yoga.	FIQR, PGIC, SCBT, CPAQ, VMPCI	Questo studio sostiene fortemente gli effetti benefici dello yoga nei pazienti con FM. I miglioramenti documentati sono importanti per permette la formazione di altri studi futuri. Molti dei sintomi sono migliorati nei pazienti, come: dolore, affaticamento, qualità del sonno, ansia, depressione, poca forza Un limite importante è dato dall'assenza di follow-up e l'eccessiva dipendenza dai dati riportati dai pazienti.
Carson et al. 2012	Y: 21 C: 18	Y: dopo le 8 settimane di trattamento specificate nello studio precedente, viene sottoposto allo stesso trattamento farmacologico e continua lo Yoga a casa. C: dopo le 8 settimane di intervento nell'altro gruppo vengono invitati a svolgere lo stesso trattamento svolto dal gruppo di intervento nello studio precedente.	Outcomes primari: (i) FIQR Outcomes secondari: (ii) PGIC (iii) SCBT (iV) CPAQ (V) VMPCI	I risultati riportati evidenziano che le analisi svolte possono essere replicate e che i benefici ottenuti possono essere mantenuti per medio termine grazie ad una attività casalinga di Yoga l'evidenza di questo studio guida verso la possibilità di mantenere e replicare gli effetti della terapia "Yoga of Awareness" in ricerche più grandi, rigorose e a lungo termine.

Autore/anno	Partecipanti/popolazione	Intervento	Outcomes	Conclusioni
Allsop et al. 2022	Y: 129 C: 127	Y: 8-12 pazienti per 15-19 gruppi. 1 sessione a settimana (90 minuti circa) per 12 settimane. L'intervento include posture, esercizi di meditazione/rilassamento e confronto fra il terapista di yoga e il gruppo di partecipanti dulle lezioni che sono state impartite. Il terapista dello yoga ha preparato un audio di rilassamento che i pazienti debbono ascoltare per 3 volte a settimana. Praticare yoga anche a casa per almeno 3 volte a settimana per 20-40 minuti. C: 8-12 pazienti per 15-19 gruppi. 1 sessione a settimana (75 minuti) per 12 settimane. Tra cui abbiamo 30-35 minuti di esercizio aerobico, 25-30 minuti di rinforzo e 10-15 minuti di flessibilità.	FIQR, BPI, PTSD, HRQoL	Questo studio è importante per l'inserimento di veterani e uomini nella sua ricerca. Questo studio mette in luce il potenziale che ha il trattamento di yoga nell'offrire benessere e una nuova opzione di trattamento. Possiamo considerare questo studio come valido per i suoi metodi e per la struttura che è stata creata, ma i risultati non sono completei e ha bisogno di ulteriori ricerche per confermare la sua validità.

Tabella 10: descrizione grafica degli studi riferiti allo Yoga inclusi all'interno della

85

Autore/anno	Partecipanti/popolazione	Intervento	Outcomes	Conclusioni
Lazzaridou et al. 2019	Y: 46 -> 36	Y: 1 sessione a settimana (1,5 ore) in cui vengono svolti asanas, meditazione e altre pratiche a base meditativa. Inoltre, veniva proposto di fare yoga 30 minuti al giorno a casa seguendo un video guida con meditazione, respirazione e asanas. Le sessioni svolte in casa devono essere registrate dopo l'ultima sessione di yoga settimanale.	BPI, FIQR, PSQI, PCS, PROMIS	Lo studio pilota mostra come esercizi a base di yoga possono essere efficaci nel migliorare il dolore, la catastrofizzazione e i disturbi del sonno. Alcuni pazienti presentano caratteristiche fenotipiche tali da ricevere beneficie al dolore, affaticamento, qualità del sonno e ansia, ma può incluedere ur aumento della catastrofizzazione. in generale lo yoga è una terapia con movimenti gentili, benefici e adattabili e può essere uno strumento benefico complementare alle terapie convenzionali usate per gestire la Fibromialgia.
Carson et al. 2016	Y: 7	Y: 1 sessione per settimana (120 minuti) per 8 settimane. Stretching (40 minuti), pose meditative (25 minuti) e tecniche respiratorie (10 minuti), presentazione didattica (20 minuti) e discussione di gruppo (25 minuti). Le pose di yoga sono poco intense, con poco impatto posturale per evitare di scatenare dolore e adattare ai fibromialgici. Consiglio di praticare specifiche tecniche di yoga a casa per 20-40 minuti per 5-7 giorni a settimana guidati da DVD o CD.	Outcomes primari: (i) FIQR (ii) SCBT Outcomes secondari: (iii) Heat Pain (iV) Pain Acceptance (V) Pain Catastrophizing	Risultati poco incisivi dato il numero limitato di individui coinvolti, dal poco controllo e dai possibili bias. Bisogna effettuare studi più rigorosi rispetto a questo. Per esempio servirebbe ampliare il range di popolazione e la durata dell'effetto. Come risultati si ha avuto una modulazione del dolore e del suo processamento grazie allo Yoga meditativo. Agisce sull'effetto neurobiologico del dolore.

Tabella 11: descrizione grafica dei Pilot Study riferiti allo Yoga, inseriti per rimarcare il ruolo benefico della terapia.

Dei 7 studi inclusi all'interno della revisione, 3 sono omogenei (Wang 2018, Wang 2015 e Allsap 2022) per grandezza del campione e per tipologia di gruppo di controllo, quale l'esercizio aerobico (trattamento maggiormente consigliato per trattare la Fibromialgia), nonostante 2 siano riferiti al Tai Chi e 1 allo Yoga. Gli altri studi presi in considerazione, ovvero 6, hanno come elemento comune la somministrazione di una delle due terapie prese in considerazione. Questi hanno lo scopo di fornire prove dell'efficacia della terapia, nonostante siano poco confrontabili tra loro dal punto di vista statistico.

Tutti gli studi inclusi hanno incluso all'interno solo pazienti con la maggiore età, la quale è variata di studio in studio, tra i 21 (principalmente in America) e i 18 anni, in base al luogo in cui esso è stato effettuato. Sono stati inseriti nella ricerca anche due studi pilota, ovvero delle ricerche che considerano solo un gruppo di

studio, con il relativo trattamento, senza gruppo di controllo o qualsiasi tipo di randomizzazione. Questi hanno avuto il solo scopo descrittivo e qualitativo, dato che hanno permesso di confrontare la gravità dei sintomi prima e dopo l'intervento: entrambi sono stati interventi di Yoga e sono stati inseriti per arricchire la ricerca, dato che la quantità di studi che interessa lo Yoga è di un numero molto ridotto.

Gli studi con la durata di allenamento più lunga sono stati Wang 2018 [59] e Wang 2015 [60], entrambi della durata di 24 settimane ed entrambi sottoposti a trattamento di Tai Chi; infatti, queste due ricerche hanno mostrato come un percorso protratto nel tempo conduca ad un beneficio più importante rispetto che ad uno più breve [59, 60].

Fondamentale nel percorso di riabilitazione è il follow-up a lungo termine, perché è l'unico modo che possa dimostrare la vera efficacia di un trattamento. In questa revisione i tempi di follow-up sono stati molti vari e differenti tra di loro, alcuni studi hanno valutato gli outcomes solo all'inizio e alla fine del trattamento, come Bongi 2016 [61], Kong 2019 [62] e Carson 2010 [63], i quali non hanno potuto verificare l'efficacia a medio o lungo termine, risultando così incompleti. Invece, Wang 2018 [59], Wang 2015 [60] e Allsop 2022 [65], hanno conseguito un follow-up degno di nota (1 anno o 9 mesi) che ha fatto vedere come il Tai Chi o lo Yoga praticati in casa in modo costante anche dopo la fine dell'intervento, possano condurre a risultati ancora più promettenti dal punto di vista della severità dei sintomi e del dolore corporeo rispetto al solo periodo di intervento. Le misura di outcome maggiormente utilizzata è la FIQR (Fibromyalgia Impact Questionnaire Revised) usata in 8 studi su 9 presi in considerazione, valuta l'impatto che ha la sintomatologia fibromialgica sulla qualità della vita, sul lavoro e sul corpo stesso del o della paziente. Le altre misure di outcome somministrate sono diverse tra le ricerche, alcune misurano il dolore (VAS), la qualità del sonno (PSQI), la depressione e l'ansia (BDI-II, HADS) o la qualità di vita (SF-36).

La struttura degli interventi è sempre molto simile tra le ricerche incluse in questa revisione: per quanto riguarda il Tai Chi viene preso sotto esame sempre lo stile Yang classico a 8 o 10 forme, la sessione ha inizio sempre con il riscaldamento e

la revisione dei principi del Tai Chi (3 studi su 4,), seguito dai movimenti meditativi ripetuti più volte sequenzialmente per raggiungere la fluidità e, come fase finale, esercizi di respirazione e rilassamento con l'utilizzo di tecniche specifiche; le lezioni di Yoga sono state strutturate in modo simile, si inizia sempre da uno stretching lento, seguito da posture, esercizi di respirazione e di meditazione mindfulness, per poi concludere con confronti di gruppo assieme all'istruttore. In ogni studio effettuato viene indicato al paziente di proseguire a casa la pratica del trattamento, grazie all'utilizzo di DVD o CD illustrativi, per un tempo che va dai 20 ai 40 minuti giornalieri. Grazie a questa modalità i ricercatori sono riusciti a dimostrare come un trattamento complementare come questi possa portare benefici sempre maggiori nel tempo. In uno dei Pilot Study [66], inclusi per arricchire la qualità della ricerca, è stato consigliato di ascoltare a casa delle registrazioni prodotte dagli istruttori, con lo scopo di abbinare ad esse delle tecniche di respirazione e di meditazione, risultando efficaci nella gestione dei disturbi del sonno o dell'ansia.

Come già detto all'inizio, i tre studi più simili e confrontabili tra loro sono quelli di Wang 2018, Wang 2015 e Allsop 2022, i quali hanno come gruppo di controllo l'esercizio aerobico e un campione di pazienti alquanto ampio. Questi hanno in comune soprattutto il miglioramento della scala principale FIQR, dato che nello studio di Wang 2018 c'è stata una differenza di 5,5 punti tra i gruppi, a favore del Tai Chi, e in quello di Allsop 2022 una differenza di 8,1 punti, questa volta a favore dello Yoga. Entrambi i valori sono significativi a livello qualitativo, ma non statistico o clinico.

13.5. Conclusioni

In conclusione, la revisione sistematica condotta non ha fornito evidenze sufficienti per dimostrare clinicamente la superiorità dei trattamenti esaminati rispetto ad altre opzioni terapeutiche, sia in termini di sintomi che di qualità della vita. Tuttavia, le caratteristiche distintive di queste terapie—composte da movimenti fluidi e lenti eseguiti ripetutamente in sequenza, associati a tecniche di respirazione e meditazione—sembrano essere particolarmente adatte per i pazienti affetti da fibromialgia. Questo perché il dolore diffuso, che è il sintomo

principale della patologia, è influenzato da fattori psicologici, fisici ed emotivi. È evidente che tali approcci terapeutici possono apportare benefici significativi rispetto ad altre terapie comunemente utilizzate, come l'esercizio aerobico, che è attualmente il trattamento più somministrato per la fibromialgia. Pertanto, si suggerisce di integrare queste terapie in un piano di trattamento multidisciplinare. Ciò potrebbe contribuire a ridurre la dipendenza da terapie farmacologiche, promuovendo un approccio olistico che consideri l'interazione tra corpo e mente. È importante notare che le terapie esaminate negli studi sono state adattate dagli istruttori esperti. Questo adattamento è essenziale poiché non tutte le tecniche o stili degli approcci terapeutici considerati si sono dimostrati efficaci nella loro forma originale. Le forme e i movimenti praticati dai partecipanti si caratterizzano per la loro fluidità, lentezza, sequenzialità e ripetitività, rendendoli particolarmente idonei per i pazienti fibromialgici. I programmi delle sessioni sono stati progettati in modo progressivo; molti di essi includevano un riscaldamento iniziale prolungato e sessioni informative sulla patologia e sulle tecniche terapeutiche. Si passava poi a movimenti meditativi o posture, sempre accompagnati da esercizi di respirazione e meditazione. Questa struttura progressiva del trattamento, caratterizzata da un approccio cauto e moderato, è fondamentale per mettere a proprio agio i pazienti e per evitare eventi avversi durante il periodo di intervento. Un ulteriore aspetto significativo è stato il consiglio di praticare Tai Chi e Yoga anche a casa, sia durante il periodo di intervento che nel follow-up. Questo approccio mira a mantenere gli effetti positivi derivanti dalle sessioni con gli istruttori e a monitorare l'efficacia del trattamento nel lungo termine. Infine, è importante sottolineare che le pratiche alternative e complementari di Tai Chi e Yoga sono state sottovalutate nella letteratura scientifica dell'ultimo decennio, nonostante abbiano dimostrato potenziali benefici per i pazienti con fibromialgia. La revisione sistematica condotta ha avuto come obiettivo principale quello di mettere in evidenza le opportunità offerte da questi trattamenti, suggerendo la necessità di ulteriori studi con campioni più ampi e disegni di studio rigorosi. Queste ricerche future potrebbero fornire soluzioni più adatte e personalizzate per coloro che convivono con questa complessa patologia.

13.6. Allegati

DOMINIO 1: FUNZIONE FISICA

VERSIONEITALIANA DEL REVISED FIBROMYALGIA IMPACT QUESTIONNAIRE (ITALIAN-FIQR)

Per ognuna delle seguenti NOVE domande segni la casella che meglio indica il grado di difficoltà da Lei avvertito, nel

corso dell'u num ero).	ditima settimana, nel compiere ciascuna delle attività elencate, a causa della fibro	mialgia (scegliere un sok
1.	SPAZZOLARE O PETTINARE I CAPELLI	
Nessuna Difficoltà	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	difficoltà
2.	CAMMINARE ININTERROTTAMENTE PER 20 MINUTI	
Nessuna Difficoltà	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	difficoltà
3.	PREPARARE I PASTI	
Nessuna Difficoltà	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	difficoltà
4.	PASSARE L'ASPIRAPOLVERE E LAVARE I PAVIMENTI	
Nessuna Difficoltà		difficoltà
5.	SOLLEVARE E PORTARE LE BORSE DELLA SPESA	
Nessuna Difficoltà		difficoltà
6.	SALIRE UN PIANO DI SCALE	
Nessuna Difficoltà	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	difficoltà
7.	CAMBIARE LE LENZUOLA DEL LETTO	
Nessuna Difficoltà	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	difficoltà
8.	STARE SEDUTO SU UNA SEDIA PER ALMENO 45 MINUTI	
Nessuna Difficoltà	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	difficoltà
9.	ANDARE A FARE LA SPESA	
Nessuna Difficoltà	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	difficoltà
DOMINIO 1	L-SUBTOTALE	
Per ognuna corso dell' solo num er	. The state of the	bromialgia (<i>scegliere u</i> r
	. LA FIBROMIALGIA MI HA IMPEDITO DI PORTAREA TERMINEI LAVORI/COMPIT	
Mai		Sempre
	. SONO STATO/A COMPLETAMENTE SOPRAFFATTO/A DAI SINTOMI DELLA FIBRO	
Mai		Sempre
DOMINIO 2	2-SUBTOTALE	

Figura 19: scala FIQR (Fibromyalgia Impact Questionnaire Revised) tradotta in italiano [68]

DOMINIO 3: SINTOMI

Per ognuna delle seguenti DIECI domande, segni la casella che meglio indica il grado di difficoltà da Lei avvertito, nel corso dell' ultima settimana, nel compiere ciascuna delle attività elencate, a causa della fibromialgia (scegliere un solo numero).

12. AS	SEGNI UN PUNTEGGIO AL SUO LIVELLO DI DOLORE		
Nessun Dolore	$\begin{array}{cccccccccccccccccccccccccccccccccccc$		Estremo dolore
13. Nessuna Stanchezza	ASSEGNIUN PUNTEGGIO AL SUO LIVELLO DI STANCHEZZA O 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10		stanchezza
14. Nessuna Rigidità 0 1	ASSEGNI UN PUNTEGGIO AL SUO LIVELLO DI RIGIDITA' 2 3 4 5 6 7 8 9 10 ASSEGNI UN PUNTEGGIO ALLA QUALITA' DEL SUO SONNO		rigidità
Ben riposato/a Al risveglio			Estremamente stanco/al risveglio
16. Per nulla Depresso/a	ASSEGNIUN PUNTEGGIO AL SUO GRADO DI DEPRESSIONE 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10		Estremamente depresso/a
17. Buona Memoria	ASSEGNI UN PUNTEGGIO AI SUOI PROBLEMI DI MEMORIA 1		Scarsissima memoria
18. Per nulla Ansioso/a	ASSEGNI UN PUNTEGGIO AL SUO GRADO DI ANSIA 1		Estremamente ansioso/a
19.	ASSEGNI UN PUNTEGGIO AL SUO LIVELLO DI DOLORABILITA' (d	olore per	cepito al tatto)
Nessuna dolorabilità 20.	O 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 ASSEGNIUN PUNTEGGIO AL SUO GRADO DI EQUILIBRIO		Estrema dolorabilità
Nessun Problema di equilibrio			Scarsissimo equilibrio
21.	ASSEGNI UN PUNTEGGIO AL LIVELLO DELLA SUA SENSIBILTA' AI AL FREDDO	RUMORI	, ALLE LUCI, AGLI ODORI ED
Nessuna sensibilità			Estrema sensibilità
DOMINIO 3 – S	UBTOTALE		

Figura 20: continuo scala FIQR (Fibromyalgia Impact Questionnaire Revised) tradotta in italiano [68]

PUNTEGGIO:

- 1. Sommare i punteggi di ogni singolo item per i tre domini (funzione fisica, stato di salute generale e sintomi)
- Dividere per 3 il punteggio relativo al dominio FUNZIONE FISICA, lasciare il punteggio inalterato per il dominio STATO GENERALE DI SALUTE e dividere per 2 il punteggio del dominio SINTOMI.
- 3. Sommare i risultanti punteggi dei 3 domini per ottenere il totale

UNTEGGIO TOTALE FIOR	9	

Figura 21: continuo scala FIQR (Fibromyalgia Impact Questionnaire Revised) tradotta in italiano [68]

14. Bibliografia e Sitografia

- 1. https://www.etymonline.com/it/word/fibromyalgia
- 2. https://sindromefibromialgica.it/fibromialgia/
- 3. https://www.torrinomedica.it/approfondimenti/reumatologia/fibromialgia/come-vive-una-persona-con-la-fibromialgia/
- Neuroscience 2016 Dec 3:338: 114-129.doi:
 10.1016/j.neuroscience.2016.06.006. Epub 2016 Jun 9.
- 5. Clin Exp Rheumatol 2011 Nov-Dec;29(6 Suppl 69): S118-26. Epub 2012 Jan 3.
- 6. Rev Bras Reumatol Engl Ed 2017 Jul-Aug;57(4): 356-363.doi: 10.1016/j.rbre.2017.01.005. Epub 2017 Feb 8.
- 7. JAMA 2014 Apr 16;311(15): 1547-55.doi: 10.1001/jama.2014.3266.
- 8. Regione Emilia-Romagna, Circolare n.1 "Linee di indirizzo per la diagnosi e trattamento della Fibromialgia" (Allegato 1), 5 feb 2018.
- 9. https://mag.valoresalute.it/medicina/fibromialgia-sintomi-e-trattamenti
- 10. Mayo Clin Proc 2011 Sep;86(9): 907-11.doi: 10.4065/mcp.2011.0206.
- 11. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8716007/pdf/cureus-0013-00000020010.pdf
- 12. Reumatismo 2012 Sep 28;64(4): 186-93.doi: 10.4081/reumatismo.2012.186.
- 13. https://sindromefibromialgica.it/epidemiologia-della-sindrome-fibromialgica/
- 14. Semin Arthritis Rheum 2010 Jun;39(6):448-53.doi: 10.1016/j.semarthrit.2008.12.003. Epub 2009 Feb 27.
- 15. Curr Pain Headache Rep 2013 Aug;17(8):356.doi: 10.1007/s11916-013-0356-5.
- https://www.msdmanuals.com/it-it/professionale/disturbi-del-tessutomuscoloscheletrico-e-connettivo/patologie-di-borse-sinoviali-muscoli-etendini/fibromialgia
- 17. Clin Exp Rheumatol 2019 Jan-Feb; 37 Suppl 116(1):90-97. Epub 2019 Feb 8.
- 18.Curr Opin Rheumatol 2018 Jan;30(1):94-100.doi: 10.1097/BOR.0000000000000464.
- 19.BMC Health Serv Res 2010 Apr 26:10:102.doi: 10.1186/1472-6963-10-102.
- 20. https://anmar-italia.it/brochure/la-sindrome-fibromialgica-aspetti-e-informazioni-per-il-paziente/

- 21. Clinic Rev Allerg Immunol (2015) 49:100–151 DOI 10.1007/s12016-015-8509-
- 22. Clin Exp Rheumatol 2016 Mar-Apr;34(2 Suppl 96):S145-9.Epub 2016 Apr 22.
- 23. Clin Exp Rheumatol 2024 Jun;42(6): 1141-1149.doi: 10.55563/clinexprheumatol/mbyi1n. Epub 2024 Apr 10.
- 24. https://fibromyalgianewstoday.com/2018/10/11/brain-inflammation-imaged-first-time-fibromyalgia-patients-study/
- 25. Clin Exp Rheumatol 2024 Jun;42(6):1240-1247. doi: 10.55563/clinexprheumatol/4e091z. Epub 2024 Jun 10.
- 26. J Rheum Dis 2022 Jan 1;29(1):4-13. doi: 10.4078/jrd.2022.29.1.4.
- 27. J Clin Med 2020 Apr 23;9(4): 1219.doi: 10.3390/jcm9041219.
- 28. Ann Med 2011 Nov;43(7):495-502. doi: 10.3109/07853890.2011.595734. Epub 2011 Jul 19
- 29. J Manipulative Physiol Ther 2001 Oct;24(8):529-41. doi: 10.1067/mmt.2001.118202.
- 30. Best Pract Res Clin Rheumatol 2024 Mar;38(1):101933. doi: 10.1016/j.berh.2024.101933. Epub 2024 Feb 13.
- 31. Isr Med Assoc J 2023 Mar;25(3):242-246.
- 32. Front Physiol 2022 Aug 16:13:968292. doi: 10.3389/fphys.2022.968292. eCollection 2022.
- 33. Cureus 2023 Oct 31;15(10): e48032. doi: 10.7759/cureus.48032. eCollection 2023 Oct.
- 34. Biomed Res Int 2017:2017:2356346. doi: 10.1155/2017/2356346. Epub 2017 Sep 20.
- 35. Int J Environ Res Public Health 2022 Aug 11;19(16):9904. doi: 10.3390/ijerph19169904.
- 36. Cochrane Database Syst Rev 2017 Oct 9;10(10):CD012172. doi: 10.1002/14651858.CD012172.pub2.
- 37. Cochrane Database Syst Rev 2014 Oct 28;2014(10):CD011336. doi: 10.1002/14651858.CD011336.
- 38. Cochrane Database Syst Rev 2015 Apr 9;2015(4):CD001980. doi: 10.1002/14651858.CD001980.pub3.

- 39. Int J Yoga 2019 Sep-Dec;12(3):206-217. doi: 10.4103/ijoy.IJOY 72 18.
- 40. BMJ 2018 Mar 21:360: k851. doi: 10.1136/bmj.k851.
- 41. Front Hum Neurosci 2015 Jul 30:9:434. doi: 10.3389/fnhum.2015.00434. eCollection 2015.
- 42. Pain Physician 2019 May;22(3):241-254.
- 43. Clin J Pain 2017 Mar;33(3):215-221. doi: 10.1097/AJP.0000000000000422.
- 44. Man Ther 2015 Apr;20(2):257-64. doi: 10.1016/j.math.2014.09.003. Epub 2014 Oct 5.
- 45. Nutrients 2020 Aug 20;12(9):2525. doi: 10.3390/nu12092525.
- 46. https://www.reumatologia.it/registro-fibromialgia
- 47. Health Psychol Res 2021 Jul 10;9(1):25532. doi: 10.52965/001c.25532. eCollection 2021.
- 48. J Orthop Surg Res 2023 Jul 17;18(1):504. doi: 10.1186/s13018-023-03995-z.
- 49. Curr Med Res Opin 2018 Aug;34(8):1397-1409. doi: 10.1080/03007995.2018.1450743. Epub 2018 Apr 16.
- 50. Biomed Pharmacother 2021 Jul:139:111647. doi: 10.1016/j.biopha.2021.111647. Epub 2021 Apr 30.
- 51. Cochrane Database Syst Rev 2012 Feb 15;2012(2):CD009318. doi: 10.1002/14651858.CD009318.pub2.
- 52. Cureus 2021 Aug 20;13(8):e17332. doi: 10.7759/cureus.17332. eCollection 2021 Aug.
- 53. https://www.csenfirenze.it/le-origini-del-tai-chuan/
- 54. Pain Manag 2018 Jul 1;8(4):247-250. doi: 10.2217/pmt-2018-0021. Epub 2018 Jun 5.
- 55. Evid Based Complement Alternat Med. 2013:2013:502131. doi: 10.1155/2013/502131. Epub 2013 Sep 12.
- 56. Prim Care. 2010 Mar;37(1):31-47. doi: 10.1016/j.pop.2009.09.009.
- 57. https://www.yogaterapia.it/files/YOGA-RICERCA-TERAPIA.pdf
- 58. https://sindromefibromialgica.it/i-livelli-di-severita-di-malattia/
- 59. BMJ. 2018 Mar 21:360: k851. doi: 10.1136/bmj.k851.
- 60. Trials. 2015 Jan 30:16:34. doi: 10.1186/s13063-015-0548-x.

- 61. Complement Ther Clin Pract. 2016 Aug: 24:109-15. doi: 10.1016/j.ctcp.2016.05.010. Epub 2016 May 27.
- 62. Brain Imaging Behav. 2019 Apr;13(2):482-492. doi: 10.1007/s11682-018-9875-3.
- 63. Pain. 2010 Nov;151(2):530-539. doi: 10.1016/j.pain.2010.08.020.
- 64. Clin J Pain. 2012 Nov-Dec;28(9):804-13. doi: 10.1097/AJP.0b013e31824549b5.
- 65. Front Pain Res (Lausanne). 2022 Jul 7:3:934689. doi: 10.3389/fpain.2022.934689. eCollection 2022.
- 66. J Pain Res. 2011:4:189-201. doi: 10.2147/JPR.S22761. Epub 2011 Jul 26.
- 67. J Pain Res. 2019 Oct 17:12:2915-2923. doi: 10.2147/JPR.S210653. eCollection 2019.
- 68. http://www.si-guida.it