



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE  
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

---

Corso di Laurea in Fisioterapia

**FIBROMIALGIA: UNA MALATTIA O UNA  
SINDROME? VALUTAZIONE DEI  
POSSIBILI APPROCCI TERAPEUTICI**

Relatore: Chiar.mo  
**MARCO BARTOLINI**

Tesi di Laurea di:  
**DENNIS MARINELLI**

A.A. 2019/2020

## **ABSTRACT**

**Background:** La fibromialgia (o sindrome fibromialgica) è una malattia cronica caratterizzata da dolore muscolo-scheletrico diffuso associata ad altri sintomi quali l'affaticamento ed il disturbo del sonno. La presenza nella popolazione generale è di circa il 5% e colpisce maggiormente il sesso femminile. L'eziopatogenesi non è ancora chiara ed è oggetto di dibattito.

**Scopo della ricerca:** Lo scopo della ricerca è quello di cercare evidenze e fare un resoconto sulle diverse terapie utilizzate per trattare la fibromialgia.

**Materiali e metodi:** La ricerca è stata condotta da Febbraio 2020 a Ottobre 2020 consultando i database medici elettronici PubMed e PEDro. Inoltre sono state effettuate ricerche tramite le bibliografie di revisioni sistematiche.

**Risultati:** Sono stati inclusi studi riguardanti l'esercizio terapeutico, gli esercizi di resistenza, gli esercizi aerobici, gli esercizi di allungamento, le tecniche di massaggio, l'idroterapia e la balneoterapia, Basic Body Awareness Therapy (BBAT), la terapia cognitivo-comportamentale (CBT), Group Music and Imagery (GrpMI) intervention, il trattamento con cannabis medica, le terapie con correnti elettriche, il supporto psicologico su internet e la terapia farmacologica.

**Conclusioni:** La terapia, a causa della patogenesi poco conosciuta, rimane ancora una sfida per i medici. Il trattamento dovrebbe incentrarsi sulla gestione dei sintomi e il miglioramento della qualità di vita del paziente. Per attuare questa strategia di trattamento è previsto un approccio globale multidisciplinare.

## INDICE

<b>Introduzione</b> .....	Pag.05
<b>Capitolo I - La fibromialgia</b> .....	Pag.06
1.1 Definizione.....	Pag.06
1.2 Epidemiologia.....	Pag.08
1.3 Eziopatogenesi.....	Pag.09
1.4 Fattori scatenanti.....	Pag.11
1.5 Diagnosi.....	Pag.12
1.5.1 Diagnosi differenziale.....	Pag.19
1.6 Prognosi e follow up.....	Pag.20
<b>Capitolo II - Materiali e metodi</b> .....	Pag.24
2.1 Obiettivo della ricerca.....	Pag.24
2.2 Strategia di ricerca.....	Pag.24
2.3 Criteri di eleggibilità.....	Pag.24
2.4 Selezione degli studi.....	Pag.25
<b>Capitolo III - Risultati</b> .....	Pag.31
3.1 Trattamento non farmacologico.....	Pag.31
3.1.1 Esercizio terapeutico.....	Pag.31
3.1.2 Esercizi di resistenza.....	Pag.31
3.1.3 Esercizio aerobico.....	Pag.33
3.1.4 Esercizi di allungamento.....	Pag.34
3.1.5 Tecniche di massaggio.....	Pag.35
3.1.6 Idroterapia e balneoterapia.....	Pag.36

3.1.7 Altre strategie.....	Pag.37
3.2 Terapia farmacologica.....	Pag.41
<b>Capitolo IV - Discussione.....</b>	<b>Pag.42</b>
<b>Capitolo V - Conclusioni.....</b>	<b>Pag.44</b>
<b>BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>Pag.46</b>

## INTRODUZIONE

La fibromialgia (o sindrome fibromialgica) è una malattia cronica caratterizzata da dolore cronico associato ad altri sintomi che possono compromettere la qualità di vita del paziente. Presenta una grande varietà di sintomi come astenia, disturbi del sonno, disturbi dell'umore, disturbi della percezione [1]; viene stimata una prevalenza media nella popolazione generale di circa il 5% [2].

La eziopatogenesi non è chiara ed attualmente è oggetto di dibattito; sembra assodato che genetica, fattori ambientali e neuro-psichici giochino un ruolo fondamentale nello sviluppo di fibromialgia [3].

Anche durante la fase diagnostica sono presenti difficoltà data la mancanza di esami di laboratorio; la diagnosi si basa sulla valutazione dei sintomi [4] con l'aiuto di criteri diagnostici come quelli stilati dall'American College of Rheumatology (ACR) nel 2016 [5].

Oltre alle difficoltà diagnostiche e all'eziopatogenesi poco conosciuta anche la terapia soffre di complicanze: attualmente non è presente una cura definitiva, il trattamento si basa sulla gestione dei sintomi e miglioramento della qualità di vita del paziente [6].

Lo scopo di questo studio è quello di cercare evidenze in letteratura e fare un resoconto sulle diverse terapie utilizzate per trattare la fibromialgia, ponendo particolare attenzione ai trattamenti fisioterapici.

# **CAPITOLO I - La Fibromialgia**

## **1.1 Definizione**

La “fibromialgia” (o sindrome fibromialgica) è una malattia cronica caratterizzata da dolore muscolo-scheletrico diffuso associata ad altri sintomi quali l’affaticamento e i disturbi del sonno [1].

Interessa circa 2 milioni di italiani e nel 6.4% dei casi si riscontra aggregazione familiare, specialmente madre-figlia [1].

Nel 1904 William Richard Gowers coniò il termine “fibrosite” per descrivere “una forma di infiammazione del tessuto fibroso dei muscoli” [7]; il termine “fibromialgia” venne proposto da Philip Kahler Hench nel 1976 [8].

Il dolore presente è spesso associato ad altri sintomi importanti quali l’affaticamento (o astenia), i disturbi del sonno, i problemi psichici come ansia e depressione, i problemi cognitivi ed altri sintomi neurovegetativi/somatici determinanti un grande impatto sulla qualità di vita del paziente [9].

Nella gran parte dei casi il sintomo maggiormente riferito dai pazienti è il dolore che, iniziando da sedi localizzate, si diffonde successivamente in tutto il corpo. Il dolore percepito dai pazienti viene descritto in modi diversi ad esempio come tensione, senso di bruciore, rigidità, ecc. In alcuni pazienti l’astenia può risultare il problema principale rispetto al dolore percepito [1].

I sintomi riportati dai pazienti affetti da fibromialgia sono [1]:

- Dolore;

- Astenia;
- Disturbi del sonno;
- Disturbi dell'umore (ansia, depressione, ipocondria, attacchi di panico);
- Cefalea;
- Disturbi di percezione (parestesie come formicolii, sensazione di punture di aghi);
- Sensazione di gonfiore (specialmente alle mani e ai piedi);
- Arrossamento delle mani/vasospasmo da freddo;
- Alterazioni dell'equilibrio (instabilità e sbandamenti);
- Sindrome del colon irritabile (stipsi e/o diarrea);
- Dismenorrea/vaginismo/sindrome uretrale femminile;
- Dolore alla gabbia toracica;
- Sintomi cognitivi (perdita della memoria a breve termine, confusione mentale, difficoltà a concentrarsi, sensazione di avere la testa vuota);
- Contrattura muscolare (può risultare sia localizzata che generalizzata);
- Crampi agli arti inferiori e "sindrome delle gambe senza riposo".

Andando a descrivere alcuni dei sintomi sopra elencati possiamo constatare che la rigidità generalmente dura meno di 30 minuti, può risultare generalizzata o localizzata al tronco; nell'84-91% dei casi si associa a dolore e si presenta solitamente al risveglio, al

termine della giornata lavorativa o al mantenimento di una stessa posizione per un tempo prolungato [2].

L'emicrania/cefalea è un sintomo comune nella fibromialgia, può interessare tutto il cuoio capelluto e, con un leggero sfioramento, acutizzare in gran misura il dolore; la causa verrebbe ricondotta ad uno spasmo muscolare di collo e spalle [2].

Non sempre tuttavia i sintomi vengono riferiti allo stesso modo, infatti la sintomatologia può cambiare in base a determinanti quali la temperatura ed il clima: dolore e rigidità aumentano nelle giornate fredde e piovose mentre il caldo risulta avere un effetto benefico [2]. Oltre a ciò la fibromialgia può causare l'aggravamento di altre patologie reumatiche, incidendo sul decorso e la rispettiva terapia [10].

## **1.2 Epidemiologia**

La fibromialgia ha una prevalenza nella popolazione generale circa del 5%, colpisce maggiormente il sesso femminile con una prevalenza compresa tra il 2,5 e il 10,5% rispetto al sesso maschile compreso tra lo 0,1 ed il 3,9% [2].

L'insorgenza presenta dei picchi nelle fasce di età tra 25-35 anni e 45-55 anni [1].

La prevalenza a livello nazionale riporta stime diverse [9]:

- 3.7% della popolazione generale di età uguale o maggiore a 15 anni secondo Branco *et al.* [11], utilizzando in combinazione i criteri del *London Fibromyalgia Epidemiology Study Screening Questionnaire* [12] e i criteri dell'ACR del 1990 [13];
- 2.2% della popolazione generale di età uguale o maggiore a 18 anni secondo Salaffi *et al.* [14], utilizzando i criteri dell'ACR del 1990 [13];

- 1.1% degli assistiti di età maggiore o uguale a 14 anni dai medici di medicina generale secondo Campo e Mastrosimone [15], utilizzando l'*International Classification of Diseases, 9th Revision, Clinical Modification (ICD-9-CM)*, codice 729.0: fibromialgia e reumatismi extrarticolari diffusi non specificati.

### **1.3 Eziopatogenesi**

La fibromialgia è “il prototipo delle sindromi da ipersensibilizzazione centrale (comprendenti l’emicrania, la sindrome del colon irritabile, i disturbi temporo-mandibolari, la sindrome da fatica cronica, la cistite interstiziale/sindrome uretrale femminile, la sindrome delle gambe senza riposo e altre)” [1].

L’insorgenza della malattia e la sua cronicizzazione sono ricondotte all’interazione tra un’anomalia dei meccanismi fisiologici legati alla nocicezione e diversi fattori psicologici (come lo stress) ed ambientali [16].

Viene definita sindrome da sensibilizzazione centrale al dolore poiché vi è un’alterazione dei meccanismi centrali correlati alla percezione, alla trasmissione e all’elaborazione del dolore; questo comporterebbe una riduzione della soglia dolorifica generando dolorabilità, dolore spontaneo ed allodinia, ovvero la percezione di uno stimolo non doloroso come doloroso [17].

Potrebbe essere presente un’alterazione della modulazione dolorosa a causa di uno squilibrio dei neurotrasmettitori interessati al controllo sovraspinale della nocicezione: i neurotrasmettitori inibitori potrebbero presentare una minor attività (es. noradrenalina e serotonina), mentre al contrario aumenterebbe l’attività dei neurotrasmettitori eccitatori

(glutammato, sostanza P ed altri amminoacidi) [1]. La serotonina sembrerebbe il neurotrasmettitore maggiormente interessato poiché, oltre a modulare il dolore, viene coinvolta anche nel controllo del tono dell'umore e nella regolazione del sonno non-REM [1].

L'aumentata attività dei neurotrasmettitori eccitatori associata alla minor attività di quelli inibitori causerebbero quindi un'acutizzazione dell'evento doloroso, interessando così anche territori d'innervazione più ampi [1].

Inoltre una revisione ha supposto che i mastociti talamici potrebbero prendere parte all'infiammazione a causa del rilascio di molecole neurosensibilizzanti quali interleuchina (IL)-1 $\beta$ , istamina, IL-6, TNF, peptide correlato al gene della calcitonina (CGRP) e fattore di necrosi tumore (TNF). Queste molecole hanno la capacità di stimolare, sia direttamente che indirettamente, i neuroni nocicettivi talamici [18].

Le biopsie cutanee di pazienti con fibromialgia riportano un aumento di mastociti e maggior produzione di CRH (ormone di rilascio della corticotropina) e sostanza P, che comporterà l'attivazione di mastociti per il rilascio di sostanze pro-infiammatorie neurosensibilizzanti causanti l'acutizzazione dell'infiammazione di basso grado. L'IL-37 può inibire l'infiammazione [19].

Risulta interessante anche un recente studio affermando che in due terzi dei pazienti con fibromialgia partecipanti è stata osservata una minor densità di fibre nervose intraepidermiche; questi pazienti avvertivano dolori e parestesie più intense [20].

Oltre a ciò è stata riportata anche una correlazione tra l'alterazione dell'omeostasi tiolo/disolfuro (diminuzione del primo e aumento del secondo) ed il punteggio ottenuto al Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ) [21].

#### **1.4 Fattori scatenanti**

Ad oggi risulta improbabile attribuire la fibromialgia ad una singola causa: i pazienti raramente riconducono l'insorgenza dei sintomi ad un singolo evento poiché diversi fattori possono scatenarla, tra cui traumi psichici o fisici, lutti ed altri eventi stressanti [22]. Nonostante non risulti possibile associare la causa ad un singolo evento, diversi fattori esterni possono tuttavia causare o aggravare i sintomi [22], come:

- Stress [16];
- Disturbi del sonno [2];
- Freddo [22];
- Umidità [1,2];
- Cambiamenti meteorologici [2];
- Periodo premestruale [22];
- Aria condizionata [1].

È stato inoltre osservata una diversa risposta ai fattori scatenanti in relazione al sesso: nei maschi i fattori maggiormente interessati risultano i traumi fisici (ad esempio gli incidenti) mentre nelle donne risultano avere una maggior incidenza i traumi psicologici, gli eventi catastrofici e le alterazioni ormonali quali la menopausa [1].

## 1.5 Diagnosi

Non risulta possibile diagnosticare fibromialgia attraverso esami di laboratorio, la diagnosi si effettua valutando i sintomi [4]. Fondamentale risulta una corretta anamnesi associata ad un accurato esame obiettivo per poter escludere eventuali condizioni cliniche simili [23]: i pazienti solitamente visitano diversi specialisti ed effettuano diversi test che, risultando nella norma, spingeranno i medici a dubitare di una reale malattia, aumentando l'ansia e la frustrazione del paziente e di conseguenza il dolore [4].

Viene riportata una personalità propria di questi pazienti, definita come “personalità fibromialgica” comprendente la tendenza al catastrofismo, la negazione alla correlazione tra variabili psico-sociali e sintomi, l'ipocondria, la bassa autostima, ecc. che possono compromettere l'emotività e le relazioni dei pazienti coi medici [17].

Il medico durante la visita dovrà prestare molta attenzione all'atteggiamento ed al modo di porsi del paziente: molto spesso quest'ultimo tenderà ad esagerare nella descrizione dei sintomi per essere creduto, temendo inoltre l'etichettatura di “malato psicosomatico”. Risulta fondamentale dare al paziente la percezione di essere ascoltato e capito, mettendo in chiaro che i sintomi percepiti sono reali e non immaginari [1].

Negli anni sono stati utilizzati diversi criteri diagnostici. Tra i primi criteri diagnostici vanno annoverati quelli stilati dall'ACR 1990 riassunti in “presenza di dolore muscoloscheletrico diffuso persistente da oltre tre mesi e la positività di almeno 11 dei 18 tender points (TPs), evocabili alla digitopressione indotta da una pressione di 4 kg/cm<sup>2</sup> o mediante algometro a pressione posizionati in sedi codificate” [2,13].

I tender points sono dei punti d'intensa dolorabilità, in totale 18 (9 per lato) e si trovano in posizioni costanti [13].

I punti dove sono localizzati i 18 tender points sono [13]:

- Occipite: bilaterale, all'inserzione del muscolo sub-occipitale;
- Cervicale: bilaterale, al versante anteriore degli spazi intertrasversari C5-C7;
- Trapezio: bilaterale, al punto medio del bordo superiore;
- Sovraspinato: bilaterale, all'origine del muscolo sovraspinato, al di sopra della spina scapolare, nei pressi del bordo mediale della scapola;
- Seconda Costa: bilaterale, a livello della seconda giunzione costo-condrale, sul margine superiore della costa;
- Epicondilo-laterale: bilaterale, a 2 cm distalmente dall'epicondilo;
- Gluteo: bilaterale, sul quadrante supero-esterno della natica;
- Grande trocantere: bilaterale, posteriormente alla prominenza trocanterica;
- Ginocchio: bilaterale, a livello del cuscinetto adiposo mediale, prossimalmente alla rima articolare.

La valutazione dei punti tender tuttavia non sempre veniva effettuata nella maniera corretta poiché era necessaria una certa dose di manualità (ad esempio per applicare la forza corretta), considerando poi che la soglia nocicettiva del paziente ha delle variazioni nei diversi momenti della giornata e, oltre a ciò, molto spesso la sensazione dolorosa viene percepita anticipatamente dai pazienti ansiosi [2].

Queste criticità, insieme alla trascuratezza di sintomi importanti quali l'affaticamento e le alterazioni del sonno e dell'umore, hanno spinto l'ACR a stilare nuovi criteri diagnostici nel 2010 [2,10].

La diagnosi con i criteri diagnostici ACR 2010 [10], nonostante risultasse più semplice, restava comunque incentrata su una valutazione soggettiva del medico senza tenere conto di un'autovalutazione del paziente [2,24].

Per questo motivo nel 2011 venne proposta una modifica a tali criteri, aggiungendo un'autovalutazione del paziente riguardante le aree di dolore e la presenza/assenza di 3 sintomi nella SS: cefalea, crampi o dolori addominali e sintomi depressivi [24].

I criteri diagnostici secondo l'ACR 2010 (con modifica nel 2011) [24] sono:

- **WPI (Indice di dolore diffuso):** Si ottiene chiedendo ai pazienti di indicare se hanno avuto dolore in delle aree prestabilite (tabella 1) durante la settimana precedente. Si valutano separatamente il lato destro ed il lato sinistro. Ad ogni area viene assegnato un punteggio tra 0 e 1. Il punteggio totale è compreso tra 0 e 19.

*Tabella 1*

Cingolo scapolare sinistro	Anca (gluteo, trocantere) sinistra	Mascella sinistra
Cingolo scapolare destro	Anca (gluteo, trocantere) destra	Mascella destra
Braccio sinistro	Coscia sinistra	Torace
Braccio destro	Coscia destra	Addome
Avambraccio sinistro	Gamba sinistra	Area dorsale
Avambraccio destro	Gamba destra	Area lombare
		Collo

- **SS (Scala di severità dei sintomi):** La scala si basa sulla valutazione di 3 sintomi che sono l'astenia, il sonno non ristoratore e i disturbi cognitivi.

Il paziente deve indicare la gravità di ognuno dei tre sintomi percepito durante la settimana precedente, utilizzando la seguente scala:

0. Nessun problema;
1. Problemi lievi o moderati, generalmente moderati o intermittenti ;
2. Problemi moderati, considerevoli, spesso presenti e/o a moderata intensità;
3. Problemi severi, penetranti, continui, che compromettono la vita.

Il punteggio totale della Scala di severità dei sintomi si ottiene sommando il punteggio ottenuto valutando i tre sintomi sopra elencati (astenia, sonno non ristoratore e disturbi cognitivi) con il punteggio ottenuto dalla somma dei seguenti sintomi presenti nei precedenti 6 mesi: cefalea, crampi o dolori addominali e sintomi depressivi. Il punteggio finale è compreso tra 0 e 12.

Il paziente soddisfa i criteri diagnostici per fibromialgia se risponde alle 3 seguenti condizioni:

1. Indice di dolore diffuso (WPI)  $\geq 7$  e punteggio della Scala di severità dei sintomi (SS)  $\geq 5$  o WPI 3-6 e punteggio della scala SS  $\geq 9$ ;
2. I sintomi sono presenti con la stessa intensità da almeno 3 mesi;
3. Il paziente non ha altre condizioni cliniche che potrebbero spiegare il dolore.

Nel 2013 venne proposta una ulteriore modifica per migliorare ulteriormente la specificità aggiungendo altre aree di localizzazione del dolore e numero di sintomi, indipendentemente dalla presenza di altre condizioni dolorose [25].

Nonostante la facilità e la velocità di esecuzione di tutti i criteri diagnostici sopra riportati veniva a mancare una parte fondamentale per la diagnosi, ovvero il riscontro di segni clinici obiettivi [2] e per questo motivo nel 2016 l'ACR [5] propose una revisione integrante i criteri diagnostici del 2010 e i criteri auto-somministrati proposti e validati nel 2011.

I criteri diagnostici per fibromialgia secondo l'ACR 2016 sono i seguenti:

- Indice di dolore diffuso (WPI)  $\geq 7$  e punteggio della Scala di severità dei sintomi (SSS)  $\geq 5$  o WPI 4-6 e punteggio della scala SSS  $\geq 9$ ;
- Dolore generalizzato, definito dalla presenza di dolore in almeno 4 regioni su 5;
- I sintomi sono presenti con un'intensità simile da almeno 3 mesi;
- La diagnosi di fibromialgia è valida indipendentemente da altre diagnosi o malattie concomitanti; la diagnosi di fibromialgia non esclude la presenza di altre malattie clinicamente rilevanti.

**WPI (Indice di dolore diffuso):** Il punteggio finale si ottiene sommando le aree dolorose presenti (tabella 2), è compreso tra 0 e 19.

Tabella 2

<b>WPI (INDICE DI DOLORE DIFFUSO)</b>				
<b>Area superiore sinistra (1)</b>				
Mascella sinistra *	Cingolo scapolare sinistro	Braccio sinistro	Avambraccio sinistro	
<b>Area superiore destra (2)</b>				
Mascella destra *	Cingolo scapolare destro	Braccio destro	Avambraccio destro	
<b>Area inferiore sinistra (3)</b>				
Anca (gluteo, trocantere) sinistra	Coscia sinistra	Gamba sinistra		
<b>Area inferiore destra (4)</b>				
Anca (gluteo, trocantere) destra	Coscia destra	Gamba destra		
<b>Area assiale (5)</b>				
Collo	Area Dorsale	Area Lombare	Torace *	Addome *

\* Non incluse nella valutazione di dolore generalizzato

**SSS (Scala di severità dei sintomi):** La scala si basa sulla valutazione di 3 sintomi che sono l'astenia, il sonno non ristoratore e i disturbi cognitivi. Il valore è compreso tra 0 e 12.

Il paziente deve indicare la gravità di ognuno dei tre sintomi percepito durante la settimana precedente, utilizzando la seguente scala:

0. Nessun problema;

1. Problemi lievi o moderati, generalmente moderati o intermittenti;

2. Problemi moderati, considerevoli, spesso presenti e/o a moderata intensità;
3. Problemi severi, penetranti, continui, che compromettono la vita.

Il punteggio totale della Scala di severità dei sintomi si ottiene sommando il punteggio ottenuto valutando i tre sintomi sopra elencati (astenia, sonno non ristoratore e disturbi cognitivi) con il punteggio ottenuto dalla somma dei seguenti sintomi se presenti nei precedenti 6 mesi: cefalea, crampi o dolori addominali e sintomi depressivi. Ognuno dei 3 sintomi è misurato con una scala compresa tra 0 (sintomo assente) a 1 (sintomo presente). Il punteggio finale della scala è compreso tra 0 e 12.

La Scala di severità complessiva della fibromialgia (FS), conosciuta anche come polysymptomatic distress (PSD) scale, si ottiene facendo la somma della WPI e della SS. Il punteggio totale è compreso tra 0 e 31.

La FS (o PSD) può essere utilizzata per una categorizzazione dei diversi livelli di severità della malattia, ovvero in normale (valore compreso tra 0 e 3), lieve (valore compreso tra 4 e 7), moderata (valore compreso tra 8 e 11), severa (valore compreso tra 12 e 19) e molto severa (valore compreso tra 20 e 31) [26].

Possiamo quindi riassumere le modificazioni introdotte con i criteri diagnostici dell'ACR 2016 [5] in:

- Modifica al criterio 1 ovvero “Indice di dolore diffuso (WPI)  $\geq 7$  e punteggio della Scala di severità dei sintomi (SSS)  $\geq 5$  o WPI 4-6 e punteggio della scala SSS  $\geq 9$ ” (WPI minimo deve essere  $\geq 4$  rispetto al precedente  $\geq 3$ );

- Aggiunge un criterio di dolore generalizzato (criterio 2) e uno che è differente dalla definizione di dolore diffuso del 1990. La definizione è “Il dolore generalizzato è definito da dolore presente in almeno 4 regioni su 5. In questa definizione la mascella, il torace ed il dolore addominale non sono valutate come parte della definizione di dolore generale”;
- È stato standardizzato il criterio di sintomi presenti con un'intensità simile da almeno 3 mesi, presente nei criteri diagnostici del 2010 e 2011 (criterio 3);
- Rimuove l'esclusione relativa ai disturbi che potrebbero (sufficientemente) spiegare il dolore (criterio 4) ed aggiunge che “una diagnosi di fibromialgia è valida indipendentemente da altre diagnosi. Una diagnosi di fibromialgia non esclude la presenza di altre malattie clinicamente rilevanti”;
- Aggiunge la Scala di severità complessiva della fibromialgia (FS) come elemento fondamentale per la valutazione;
- Crea una serie unica di criteri, invece di avere criteri separati per medico e paziente, sostituendo la valutazione del medico dei sintomi somatici con l'accertamento della presenza di mal di testa, dolore o crampi addominali e depressione nel corso dei 6 mesi precedenti.

### **1.5.1 Diagnosi differenziale**

Fondamentale risulta una corretta anamnesi associata ad un preciso esame obiettivo per poter escludere diverse patologie [23].

Molte patologie possono presentare sintomi simili alla fibromialgia: l'ipotiroidismo, l'artrite reumatoide, l'anemia, la malattia di Lyme, la sclerosi multipla, le malattie reumatiche auto-immuni (come la sclerodermia o la spondilite anchilosante) possono essere causa di dolore muscolo-scheletrico diffuso ed affaticamento. La valutazione della maggior parte delle patologie, per potere effettuare una diagnosi differenziale, si basa su semplici test sierologici di screening come l'emocromo completo con la conta differenziale dei globuli bianchi, test relativi alla funzionalità tiroidea (T3, T4, TSH), proteina C-reattiva (PCR)/velocità di eritrosedimentazione (VES), esami per malattie reumatiche e malattia di Lyme [27].

Risulta fondamentale anche un attento esame fisico per evidenziare anomalie strutturali, debolezza muscolare, anomalie neurologiche o malattie endocrine. Gli indizi utili per una diagnosi di fibromialgia sono i tessuti molli e la dolorabilità generale in tutto il corpo; alcuni pazienti potrebbero presentare indurimento miofasciale, ipermobilità articolare o disestesia al tocco leggero [28].

In presenza di dolore diffuso il medico dovrebbe sempre considerare una diagnosi differenziale per ogni paziente definita su anamnesi, esame fisico e prove di laboratorio [28].

## **1.6 Prognosi e follow up**

Per valutare la fibromialgia vengono utilizzati dei questionari auto-somministrati utili per approfondire i risultati ottenuti riguardo sintomi, qualità della vita correlata alla salute e compliance medica [3].

L'SF-36 è un questionario che valuta lo stato di salute generale, suddiviso in otto scale relative a diversi aspetti della salute. Successivamente i vari punteggi ottenuti, grazie ad un algoritmo di punteggio, vengono convertiti in un'unica scala con valori da 0 a 100, dove la qualità della vita migliora al salire del punteggio [29]. Sono presenti anche degli algoritmi utili per calcolare il punteggio relativo alla componente fisica (PCS) e quello relativo alla componente mentale (MCS) [30].

L'SF-36 è stato validato per l'utilizzo in Italia [31].

Un questionario specifico per la fibromialgia è il Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ), sviluppato alla fine degli anni '80 e pubblicato nel 1991 [32]. A tale questionario vennero poi apportate due modifiche minori nel 1997 e nel 2002 [33].

Nel tempo emersero problemi riguardo il FIQ e proprio per questo, nel 2009, Bennett *et al.* svilupparono il Revised Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQR) che mantenendo le proprietà essenziali dello strumento originale, tentava di affrontarne i limiti [34].

Il FIQR può essere completato in meno di due minuti, è di semplice utilizzo e presenta caratteristiche di punteggio paragonabili al FIQ originale. È possibile confrontare i risultati ottenuti dai due test [34]. Il questionario revisionato è formato da 21 domande con una scala di valutazione numerica di 11 punti da 0 a 10 (10 è il risultato "peggiore").

Il FIQR è diviso in tre domini collegati:

- a. Funzione** Presenta 9 domande rispetto alle 11 del FIQ;
- b. Impatto complessivo** Presenta 2 domande come il FIQ, tuttavia ora le domande sono relative all'impatto complessivo della fibromialgia;
- c. Sintomi** Presenta 10 domande rispetto alle 7 del FIQ.

In tabella 3 sono riportate le domande presenti nel questionario FIQR:

*Tabella 3*

<b>FIQR</b>
<b>Funzione</b>
Spazzolare o pettinarsi i capelli
Camminare continuamente per 20 minuti
Preparare un pasto in casa
Dare l'aspirapolvere, pulire o spazzare i pavimenti
Sollevarre e trasportare una borsa piena di generi alimentari
Salire una rampa di scale
Cambiare le lenzuola
Sedersi su una sedia per 45 minuti
Fare la spesa
<b>Impatto Complessivo</b>
La fibromialgia mi ha impedito di raggiungere gli obiettivi della settimana
Sono stato completamente sopraffatto dai sintomi della fibromialgia
<b>Sintomi</b>
Valutare il dolore
Valutare l'energia
Valutare la rigidità
Valutare la qualità del sonno
Valutare la depressione
Valutare i problemi di memoria
Valutare l'ansia
Valutare la dolorabilità al tocco
Valutare i problemi di equilibrio
Valutare la sensibilità a rumori forti, luci intense, odori e freddo

Nel FIQR è stata rimossa una domanda presente nel FIQ originale (“Quando lavori, quanto il dolore o altri sintomi della fibromialgia interferiscono con la tua capacità di svolgere il lavoro, incluso quello domestico?”) e sono state aggiunte 4 nuove domande relative a memoria, sensibilità ambientale, equilibrio e rigidità.

Come nel FIQ le domande si riferiscono agli ultimi 7 giorni ed il punteggio massimo ottenibile è 100. Il calcolo del punteggio del FIQR è molto semplice: il punteggio sommato relativo alla funzione viene diviso per 3, quello relativo all’impatto complessivo non viene modificato e quello relativo ai sintomi viene diviso per 2. La somma dei tre punteggi modificati mi riporterà il FIQR totale [34].

Il FIQ veniva raramente utilizzato nella parte clinica e per questo motivo nel 2009 Saffi *et al.* svilupparono un nuovo questionario denominato Fibromyalgia Assessment Status (FAS) [35]. Il FAS risulta di semplice utilizzo, è autosomministrato e combina la valutazione di dolore, disturbi del sonno e affaticamento valutati su 16 siti non articolari elencati su una scala di autovalutazione del dolore (SAPS) in un’unica misura che va da 0 a 10.

La compilazione del test FAS richiede una sola pagina e può essere facilmente rivisto dai medici, consente di ottenere un indice specifico affidabile ed è utile per valutare il trattamento ed ottenere informazioni sul decorso della malattia [35].

## **CAPITOLO II - MATERIALI E METODI**

### **2.1 Obiettivo della ricerca**

L'obiettivo della ricerca è quello di cercare evidenze in letteratura e fare un resoconto sulle diverse terapie utilizzate per trattare la fibromialgia.

### **2.2 Strategia di ricerca**

La ricerca degli articoli è stata condotta da Febbraio 2020 ad Ottobre 2020.

I database biomedici elettronici consultati per la ricerca degli studi sono stati:

- PubMed;
- PEDro.

Le parole chiave utilizzate nella ricerca, con l'utilizzo su PubMed anche dell'operatore booleano AND, sono state:

“Fibromyalgia”, “Treatment”, “Therapeutic Exercise”, “Medical Cannabis”, “Review”.

Inoltre sono state effettuate ricerche tramite le bibliografie di revisioni sistematiche.

### **2.3 Criteri di eleggibilità**

Sono stati inclusi articoli con partecipanti di qualsiasi età, affetti da fibromialgia, trattati con esercizio fisico o altre tipologie di trattamento in cui sono state riportate evidenze.

La priorità della ricerca sono stati i trattamenti fisioterapici con alcuni approfondimenti

riguardanti le diverse terapie alternative attualmente utilizzate e la terapia farmacologica.

Gli outcome indagati sono stati principalmente la riduzione del dolore ed il miglioramento della qualità di vita, sono tuttavia riportate ulteriori misure di valutazione data la difformità dei sintomi.

## **2.4 Selezione degli studi**

Il processo d'eleggibilità è stato realizzato con la lettura dell'abstract degli articoli e, quando necessario, del testo intero.

Inizialmente è stata effettuata un'ampia ricerca dovuta alla moltitudine di studi presenti di cui pochi riportanti evidenze significative.

Nella selezione sono stati inseriti studi riportati nelle bibliografie di revisioni sistematiche.

Le indicazioni riguardanti la terapia farmacologica sono riportate dalle linee guida stilate dall'EULAR (Lega Europea Contro i Reumatismi) nel 2016 [36].

In tabella 4 sono elencati gli studi selezionati (esclusa la terapia farmacologica) e successivamente descritti tra i risultati:

Tabella 4

<b>Autori</b>	<b>Trattamento</b>	<b>Tipo di studio</b>	<b>Numero pazienti</b>	<b>Età Pazienti</b>	<b>Durata</b>
<b>Sosa-Reina et al. [37]</b>	Esercizio terapeutico	Revisione sistematica/ Meta-analisi (14 RCT)	715 (700 donne, 15 maschi)	>18 (media 42.36)	18-48 sessioni
<b>Busch et al. [38]</b>	Esercizi di resistenza	Revisione sistematica di RCT (7 articoli separati su 5 studi inclusi)	241 (219 femmine, 22 maschi)	“Campione adulto”	3 RCT 16-21 settimane, 2 RCT 8 settimane, 1 RCT 12 settimane
<b>Bidonde et al. [39]</b>	Esercizi aerobici	Revisione sistematica (13 RCT)	839 (750 femmine, 89 maschi)	32-56 (media 41)	In media 35 minuti per 2/3 volte settimana (confronti nell’arco di 6/24 settimane)
<b>Wang et al. [40]</b>	Tai-chi	RCT	226	>18	Gruppi Tai-chi 2 volte/settimana per 12/24 settimane; gruppi es. aerobici 1/2 volte settimana per 24 settimane
<b>Lorena et al. [41]</b>	Esercizi di allungamento	Revisione sistematica (4 RCT)	154 (148 femmine, 6 maschi)	Medie delle 4 RCT: 42, 48, 45 ,46	60/24/10/24 sessioni

Tabella 4

<b>Gómez-Hernández et al. [42]</b>	Esercizi di allungamento	RCT	64 (femmine)	Media 54.27 ± 6.94	Gruppo controllo: 3 volte settimana x 12 settimane, gruppo sperimentale 3+1x12 sett
<b>Li et al. [43]</b>	Tecniche di massaggio	Revisione sistematica/ Meta-analisi (9 RCT, di cui 6 inclusi nella meta-analisi)	404	Media 47 ± 4.87	1-20 Sessioni (1-24 settimane)
<b>Yuan et al. [44]</b>	Tecniche di massaggio	Revisione sistematica/ Meta-analisi (10 studi riportati in 14 articoli)	478 (97.4% femmine dei 389 partecipanti con sesso segnalato)	≥18 (medie da 34.5 a 53.7)	4-40 sessioni
<b>Naumann et al. [45]</b>	Idroterapia e balneoterapia	Revisione sistematica/ Meta-analisi (24 RCT: 12 idroterapia, 12 balneoterapia ; 21 nella meta-analisi: 11 idroterapia, 10 balneoterapia )	1304 (oltre il 96% femmine e più di 80 partecipanti hanno abbandonato)	18-73 (mediana gruppo controllo 46.3, mediana gruppo trattamento 45.2)	Idroterapia da 5 a 32 settimane (mediana 15.5), balneoterapia da 1.5 a 12 settimane (mediana 2)

Tabella 4

<b>Bravo <i>et al.</i> [46]</b>	BBAT	RCT	41 (2 partecipanti hanno abbandonato; 38 femmine, 1 maschio)	18-65	10 Sessioni BBAT
<b>Bernardy <i>et al.</i> [47]</b>	CBT	Revisione sistematica/ Meta-analisi (23 RCT)	2031 (mediana 96% femmine, 4% maschi)	Ogni età (mediana 47.5)	Mediana durata CBT 10 settimane, mediana sessioni 10, mediana ore totali 18
<b>Torres <i>et al.</i> [48]</b>	GrpMI	RCT	56	35-65	12 Sessioni settimanali
<b>Sagy <i>et al.</i> [49]</b>	Cannabis medica	Studio osservazionale (prospettico)	367 (301 femmine, 66 maschi)	Media 52.9 ± 15.1	Dosaggio variava in base all'età, background medico, ecc. (1/6 mesi follow up)

Tabella 4

<p><b>Salazar et al. [50]</b></p>	<p>TENS ed elettroagopuntura</p>	<p>Revisione sistematica/ Meta-analisi (9 RCT di cui 8 inclusi nella meta-analisi)</p>	<p>301</p>	<p>Media gruppo intervento/gruppo controllo (52.9 ± 5.9/51.9 ± 9; 50.6 ± 13.4/47.0 ± 5.6; 51 ± 9.5*; 30 ± 12/35 ± 8; 41.5 ± 23.58*; 43.30 ± 10.8/45.63 ± 9.1; 49.0 (2-0)/46.8 (2-3)**; 47.3 ± 13.3/45.7 ± 15.2; 51.7 ± 14.1/47.9 ± 11.2) *età non separate, ** mediana e intervallo</p>	<p>5-36 sessioni</p>
<p><b>Dailey et al. [51]</b></p>	<p>TENS</p>	<p>RCT</p>	<p>301 (femmine)</p>	<p>18-70 (media TENS attivo 44.7 ± 14.3, TENS placebo 47.2 ± 12.6, no TENS 48.6 ± 11.8)</p>	<p>2 ore al giorno per 4 settimane</p>

Tabella 4

<b>Hedman-Lagerlöf et al. [52]</b>	Supporto psicologico su internet	RCT	140 (137 femmine, 3 maschi)	≥18 (media 50.3 ± 10.9, media gruppo trattamento 51.8 ± 10.7, media gruppo controllo 49.3 ± 10.0)	10 settimane
<b>Hedman-Lagerlöf et al. [53]</b>	Supporto psicologico su internet (costi)	RCT	140 (137 femmine, 3 maschi)	≥18 (media 50.3 ± 10.9, media gruppo trattamento 51.8 ± 10.7, media gruppo controllo 49.3 ± 10.0)	10 settimane

## **CAPITOLO III - RISULTATI**

### **3.1 Trattamenti non farmacologici**

#### **3.1.1 Esercizio terapeutico**

Una revisione svolta da Sosa-Reina *et al.* nel 2017 ha analizzato l'efficacia dell'esercizio terapeutico in pazienti con fibromialgia [37].

È stato osservato che l'esercizio fisico è utile per il trattamento di persone con fibromialgia, tuttavia non è possibile trarre conclusioni su quale sia l'esercizio più efficace senza approfondire gli studi.

Alcune prove suggeriscono che l'esercizio aerobico e il rinforzo muscolare sono efficaci nel ridurre il dolore mentre l'esercizio aerobico e lo stretching producono miglioramenti nella qualità della vita. Il modo più efficace per ridurre i sintomi depressivi è l'esercizio combinato; riguardo alla frequenza non è possibile ancora affermare quale sia la più adatta, sembra che 2/3 sessioni di attività fisica ad intensità lieve/moderata della durata di 30/45 minuti ciascuna possano essere efficaci [37].

#### **3.1.2 Esercizi di resistenza**

Riguardo gli esercizi di resistenza una revisione pubblicata nel 2013 [38] ha valutato i relativi benefici/danni di un allenamento di resistenza negli adulti con fibromialgia, confrontandoli poi con altre attività fisiche. I pazienti sono stati sottoposti ad esercizi contro

resistenza progressiva per un minimo di due giorni a settimana, non consecutivi, con l'intento di migliorare la resistenza muscolare, la forza muscolare, la potenza muscolare o una combinazione di esse. Di seguito vengono elencati i confronti tra gli esercizi di resistenza e altre attività fisiche:

- *Rispetto al gruppo di controllo*

Sono riportate prove di bassa qualità che l'allenamento di resistenza per 16-21 settimane, ad intensità moderata-elevata, risulti avere effetti positivi su benessere, sintomi e idoneità fisica.

- *Rispetto all'allenamento aerobico*

L'allenamento di resistenza ad intensità moderata risulta essere meno efficace dell'allenamento aerobico poiché quest'ultimo determina un miglioramento dei sintomi (sonno e dolore).

- *Rispetto all'allenamento di flessibilità*

L'allenamento di resistenza a bassa intensità e con prove di bassa qualità risulta più efficace in benessere (funzione multidimensionale) e sintomi (dolore, affaticamento e sonno ma non dolorabilità, ansia o depressione) dell'allenamento di flessibilità, che tuttavia risulta migliorare flessibilità muscolare e articolare.

In conclusione la revisione afferma che l'allenamento di resistenza ha un basso livello di evidenza per il miglioramento della qualità di vita, della funzione fisica, dell'intensità del dolore, della forza muscolare e della sensibilità [38].

### 3.1.3 Esercizio aerobico

Una revisione pubblicata nel 2017 [39] ha valutato i benefici dell'esercizio aerobico sui pazienti affetti da fibromialgia. Di seguito vengono elencati i confronti con le altre attività fisiche:

- *Rispetto al gruppo controllo*

Viene riportato un miglioramento statisticamente significativo a fine intervento con prove di bassa/moderata qualità, favorendo l'esercizio aerobico per quanto riguarda la qualità della vita correlata alla salute, la rigidità, la funzione fisica e l'intensità del dolore. Alcuni dati hanno rivelato che, al follow-up a lungo termine, i pazienti sottoposti a esercizio aerobico riportavano una migliore funzione fisica e minore dolore rispetto al gruppo di controllo.

- *Rispetto ad altri studi senza esercizio fisico*

Viene riportato il confronto tra l'esercizio aerobico e gli interventi di addestramento/autogestione e l'uso di farmaci (paroxetina). L'esercizio aerobico risulta migliore per quanto riguarda la qualità della vita correlata alla salute e l'intensità del dolore.

In conclusione l'esercizio aerobico viene accettato dai pazienti poiché non correlato ad un maggiore ritiro dai programmi e non necessita di attrezzature o strutture elaborate per lo svolgimento.

Probabilmente produce miglioramenti sulla qualità della vita correlata alla salute e riduce leggermente la rigidità e l'intensità del dolore, migliorando leggermente anche la funzione fisica e la funzione cardiorespiratoria.

Lo studio afferma che gli esercizi aerobici possono essere integrati nel trattamento della fibromialgia, senza però definire quali protocolli di esercizio aerobico (durata, intensità, frequenza, modalità) risultano migliori, ipotizzando che i benefici possono essere raggiunti attraverso varie combinazioni [39].

Uno studio ha riportato dei miglioramenti significativi grazie alla disciplina cinese Thai Chi, rispetto all'esercizio aerobico, relativamente a disturbi dell'umore, disabilità e qualità della vita [40].

### **3.1.4 Esercizi di allungamento**

Una revisione sistemica composta da soli 4 articoli ha analizzato l'utilità degli esercizi di allungamento nel trattamento della fibromialgia [41]. Si è osservato che gli esercizi possono essere utili per ridurre il dolore, l'affaticamento, i disturbi del sonno e per migliorare flessibilità muscolare e qualità della vita. Tuttavia viene specificato che gli studi avevano basse evidenze, non era presente una descrizione dettagliata dei protocolli usati e risultano quindi necessari ulteriori studi per stabilirne i reali benefici [41].

L'aggiunta degli esercizi di allungamento ad un programma di esercizi aerobici ad intensità moderata migliora la qualità del sonno, riduce il dolore e diminuisce l'impatto della fibromialgia sulla qualità della vita rispetto ad un programma di esercizi aerobici, svolti sempre ad intensità moderata, senza l'aggiunta di quest'ultimi [42].

### **3.1.5 Tecniche di massaggio**

Una revisione svolta da Li Y-h *et al.* nel 2014 [43] ha analizzato i relativi benefici del massaggio nei pazienti con fibromialgia. Le sessioni di massaggio avevano una durata compresa tra i 25 e i 90 minuti e il trattamento durava da 1 a 24 settimane (mediana 5 settimane).

La revisione afferma che grazie al massaggio non è stato notato un significativo miglioramento del dolore. La revisione ha riportato delle prove positive per trattamenti di massaggio di durata maggiore a 5 settimane per la riduzione del dolore, dell'ansia e della depressione nei pazienti con fibromialgia, ma non sulla qualità del sonno [43].

In un'altra revisione sistematica sono stati messi a confronto sei tipi di massaggio (massaggio svedese, massaggio del tessuto connettivo, Shiatsu, rilascio miofasciale, drenaggio linfatico manuale e una combinazione di stili di massaggio) come trattamento per i pazienti con fibromialgia, applicati da 1 a 5 volte a settimana per 4-40 sessioni [44].

Si è osservato che il rilascio miofasciale, con prove moderate di evidenza, risulta più efficace del placebo poiché migliora la rigidità, il dolore, l'affaticamento, l'ansia, la depressione e la qualità della vita. Gli effetti sul dolore e sulla depressione sono stati mantenuti rispettivamente a medio e breve termine.

Il massaggio del tessuto connettivo, con prove limitate, aiuta a migliorare depressione e qualità della vita, tuttavia il drenaggio linfatico manuale risulta migliore di quest'ultimo per quanto riguarda rigidità, depressione e qualità della vita; lo shiatsu, sempre con prove limitate, porta benefici riguardo dolore, affaticamento, sonno, soglia del dolore (da pressione) e qualità della vita.

Il massaggio svedese, a causa della mancanza di benefici, sembra essere controindicato.

In conclusione la revisione afferma che la maggior parte degli stili di massaggio hanno migliorato costantemente la qualità della vita dei pazienti con fibromialgia [44].

### **3.1.6 Idroterapia e balneoterapia**

Riguardo l'idroterapia e la balneoterapia è interessante una ricerca svolta da Naumann *et al.* [45] nel 2014 che, nonostante le piccole dimensioni del campione ed il numero limitato di studi analizzati, approfondisce le conoscenze su tipi di trattamento di comune utilizzo nella gestione della fibromialgia.

I termini idroterapia e balneoterapia vengono spesso confusi [54]: nell'idroterapia viene generalmente utilizzata acqua del rubinetto, diversamente la balneoterapia utilizza acqua minerale termale proveniente da sorgenti naturali, gas naturali (CO<sub>2</sub>, radon, ecc.) o altri rimedi come il fango (peloidi) [55].

Il protocollo di trattamento riguardo l'idroterapia variava da 5 settimane a 8 mesi, la frequenza era da una a tre volte alla settimana (in uno studio quotidianamente), la durata tra i 30 e i 60 minuti e la temperatura dell'acqua, quando riportata, tra i 28 e i 34°C. I trattamenti relativi alla balneoterapia andavano da 7/8 sessioni a 3 mesi (3 giorni a settimana).

L'indagine sull'idroterapia ha fornito prove moderate/forti di leggero miglioramento del dolore e della qualità della vita. Al follow up sono state fornite prove moderate di mantenimento del miglioramento, almeno per quanto riguarda il dolore. Non sono state riportate prove di miglioramento riguardo i sintomi depressivi [45].

L'indagine sulla balneoterapia con acqua minerale/termale ha fornito prove moderate di miglioramento del dolore e conta dei tender point, un effetto medio sulla qualità della vita e nessun effetto sui sintomi depressivi. Al follow up le prove del mantenimento erano moderate nonostante sia stato riportato un peggioramento [45].

### **3.1.7 Altre strategie**

Altre terapie sono utilizzate nel trattamento della fibromialgia:

- *Basic Body Awareness Therapy (BBAT)*

Si tratta di un programma di formazione sulla consapevolezza del movimento, utile per insegnare ai pazienti come muoversi correttamente nello spazio e nel tempo e, di conseguenza, aumentare la consapevolezza del coordinamento corporeo [56].

Gli effetti del Basic Body Awareness Therapy sono stati analizzati in uno studio randomizzato controllato [46]: 41 pazienti (sottoposti anche ai trattamenti standard inclusa la terapia farmacologica) sono stati assegnati casualmente in un gruppo tra quello di intervento (20 pazienti) o quello di controllo (21 pazienti). Il gruppo di intervento ha preso parte a 10 sessioni di BBAT ed è stato seguito per 24 settimane.

Il gruppo BBAT ha mostrato una significativa riduzione del dolore e dell'ansia e un miglioramento nella qualità del movimento [46].

- *Terapia cognitivo-comportamentale (CBT)*

Una revisione pubblicata nel 2013 [47] ha analizzato i benefici/danni ottenuti grazie alla CBT per il trattamento della fibromialgia.

Le terapie cognitivo-comportamentali (CBT) sono trattamenti psicologici efficaci per far acquisire ai pazienti abilità per gestire al meglio il dolore e approcciarlo in modo diverso, cambiando le sensazioni negative e aumentando la consapevolezza delle proprie capacità.

Nella revisione sono stati inclusi 23 studi per un totale di 2031 pazienti (1073 assegnati ai gruppi CBT e 958 a quelli di controllo). La qualità delle prove era bassa e solo due studi erano senza rischio di BIAS.

In conclusione è stato riportato un lieve vantaggio incrementale nel ridurre il dolore, l'umore negativo e la disabilità a fine trattamento rispetto al gruppo di controllo [47].

- *Group Music and Imagery (GrpMI) intervention*

I benefici sono stati riportati in uno studio svolto su 56 donne di età compresa tra i 35 e 65 anni, assegnate casualmente al gruppo di trattamento GrpMI (33 pazienti) o di controllo (26 pazienti) [48].

I risultati hanno riportato delle evidenze di miglioramento nel benessere psicologico e di riduzione dell'ansia. La GrpMI può essere utilizzata per ridurre l'intensità del dolore, la depressione e l'impatto della fibromialgia sulla salute. Sono necessari studi più approfonditi per confermarne l'efficacia [48].

- *Trattamento con Cannabis medica*

Uno studio ha approfondito le conoscenze riguardo l'utilizzo di cannabis medica come trattamento della fibromialgia [49]. Hanno preso parte allo studio 367 pazienti (28 senza terminarlo) ed il periodo di follow up era di sei mesi.

La cannabis medica è risultata un'opzione efficace e sicura per trattare la fibromialgia: è stata osservata una notevole riduzione dell'intensità del dolore ed un significativo miglioramento della qualità della vita. Gli effetti avversi riscontrati sono stati lievi e includevano vertigini, secchezza delle fauci e sintomi gastrointestinali.

In conclusione lo studio evidenzia la necessità di ulteriori ricerche per approfondirne le conoscenze [49].

- *Terapie con correnti elettriche*

Una revisione ha analizzato i benefici di due tipi di terapie con correnti elettriche: l'elettroagopuntura (invasiva data dalla combinazione di corrente e agopuntura) e la stimolazione elettrica transcutanea del nervo o TENS (non invasiva e attuata mediante elettrodi sulla pelle) [50]. La revisione includeva solo nove articoli di cui 3 riguardo l'elettroagopuntura, 4 la TENS e 2 la TENS associata ad esercizio fisico. Oltre al numero limitato gli articoli avevano un alto rischio di BIAS. L'elettroagopuntura ha riportato un moderato livello di prove nel ridurre il dolore al contrario della TENS che ha riportato scarse prove [50].

Infine un recente studio, pubblicato nel 2020, ha analizzato i benefici dell'utilizzo della TENS nelle donne con fibromialgia che seguono un percorso farmacologico stabile [51].

I partecipanti sono state assegnate in modo casuale ad un gruppo sottoposto a TENS attivo (103 partecipanti), uno sottoposto a TENS placebo (99 partecipanti) e uno non sottoposto a TENS (99 partecipanti). I partecipanti sono stati istruiti ad utilizzare la TENS a casa, 2 ore al giorno per 4 settimane, durante l'attività lavorativa. La TENS è stata applicata alla regione lombare e alla regione cervico-toracica con una frequenza modulata (2-125 Hz) alla massima intensità tollerabile.

Lo studio ha osservato che dopo 4 settimane vi era una riduzione del dolore (provocato dal movimento) e dell'affaticamento nel gruppo sottoposto a TENS attivo rispetto al gruppo TENS placebo ed al gruppo senza TENS. Inoltre il gruppo sottoposto a TENS ha riportato un miglioramento sull'impressione globale di cambiamento [51].

#### - *Supporto psicologico su internet*

Un ulteriore rimedio efficace per ridurre i sintomi della fibromialgia quali l'affaticamento, il dolore ed i disturbi dell'umore si è rivelato il supporto psicologico fornito attraverso una piattaforma Internet: lo studio randomizzato controllato su 140 pazienti ha riportato benefici significativi sui sintomi ed un basso tasso di abbandono (94% dei pazienti in terapia a 12 mesi) [52].

Oltre a ciò si è osservata una maggior efficacia riguardo i costi (sia diretti che indiretti nei pazienti con risultati positivi) rispetto a nessun trattamento [53].

### **3.2 Terapia farmacologica**

Le linee guida stilate dalla Lega Europea Contro i Reumatismi (EULAR) forniscono in maniera dettagliata un'analisi delle terapie farmacologiche secondo una revisione delle metanalisi e delle revisioni sistematiche [36].

Nella revisione sono stati valutati numerosi farmaci tra cui antidepressivi, ormoni, miorilassanti, ecc.

I risultati hanno riportato dei dati incoraggianti (anche se la maggior parte con deboli evidenze) per l'utilizzo di amitriptilina (a bassa dose), duloxetina, tramadolo, pregabalin e ciclobenzaprina. La revisione suggerisce di prendere in considerazione l'utilizzo di terapie farmacologiche in caso di dolore acuto (duloxetina, pregabalin, tramadolo) o in caso di disturbi del sonno (amitriptilina, ciclobenzaprina, pregabalin).

Inoltre la revisione non raccomanda l'utilizzo di farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS), di inibitori delle monoamino ossidasi (MAOIs) e di inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) a causa della loro mancanza di efficacia e, per quanto riguarda l'ormone della crescita, il sodio oxibato, i forti oppioidi e i corticosteroidi fornisce raccomandazioni di non utilizzo data la mancanza di efficacia e l'alto rischio di effetti collaterali.

## **CAPITOLO IV - Discussione**

La terapia della fibromialgia, a causa della patogenesi poco conosciuta e della eterogeneità dei sintomi, rimane ancora una sfida per i medici [56]. Una delle principali problematiche riscontrate è la scarsa conformità ad un trattamento di lunga durata, necessario per la cronicità della fibromialgia [56].

La fibromialgia non ha una cura definitiva ed il relativo trattamento è basato principalmente sulla gestione dei sintomi ed il miglioramento della qualità di vita del paziente. Per attuare questa strategia di trattamento è previsto un approccio globale multidisciplinare che consiste in modifiche dello stile di vita, l'uso di misure farmacologiche ed altri approcci complementari [6].

Secondo le linee guida stilate dalla Lega Europea Contro i Reumatismi (EULAR), una volta effettuata la diagnosi, la gestione iniziale dovrebbe incentrarsi sul trattamento non farmacologico [36]. I primi passi di un approccio multimodale per il trattamento di fibromialgia sono l'informazione, l'educazione e l'esercizio fisico per i pazienti; tuttavia qualora il paziente soffrisse di dolore severo, sintomi cognitivi o disturbi del sonno, potrebbe essere consigliato un approccio farmacologico o psicologico. Viene inoltre specificato che nel caso il paziente soffrisse di dolore collegabile ad altre condizioni mediche dovrà essere prontamente indirizzato ad altri specialisti [36]. Una metanalisi condotta da Thieme *et al.* nel 2016 [57] ha evidenziato che attualmente vi è discordanza tra le linee guida internazionali riguardo il miglior trattamento.

Le principali strategie utilizzate nelle varie revisioni sono gli esercizi aerobici, gli esercizi acquatici, gli esercizi di resistenza per il rinforzo muscolare, gli esercizi di stret-

ching, il massaggio e le terapie con correnti analgesiche elettriche [6]. Sono presenti numerose terapie non farmacologiche con risultati incoraggianti per trattare la fibromialgia; i medici dovrebbero incentrare il trattamento in base ai sintomi principali riportati dal paziente (ad esempio dolore, disturbi dell'umore o disturbi del sonno). Risulta interessante anche la possibilità di poter svolgere dei trattamenti direttamente da casa, grazie all'utilizzo di piattaforme su internet, per aumentare l'adesione e diminuire i costi diretti e non [56].

## **CAPITOLO V - Conclusioni**

Analizzando le informazioni relative alle terapie non è possibile definire la miglior soluzione per trattare la fibromialgia.

Sono presenti numerosi studi riguardo le terapie attualmente in uso e, sebbene sia argomento d'interesse per moltissimi ricercatori, ancora vi è discordanza sul miglior trattamento. La maggior parte degli studi presenta un notevole rischio di BIAS, le evidenze riportate sono quasi sempre lievi/moderate e molti studi hanno opinioni discordanti sul medesimo argomento.

Il trattamento dovrebbe incentrarsi sulla gestione dei sintomi ed il miglioramento della qualità di vita del paziente. L'esercizio fisico, data la sua efficacia e sicurezza, dovrebbe essere prescritto a tutti i pazienti (dovendo poi definire tipologia di esercizio, frequenza, ecc.). Dovrebbero poi essere integrate ulteriori terapie (ad esempio il supporto psicologico su internet, il trattamento con cannabis medica, ecc.) utili per ridurre i sintomi; nonostante le evidenze lievi/moderate i trattamenti possibili sono molteplici. Il miglior trattamento risulta essere l'approccio globale multidisciplinare che consiste in modifiche dello stile di vita integrato ad approcci complementari.

Oltre ai vari studi destinati ad approfondire le conoscenze sulle terapie bisognerebbe richiamare l'attenzione anche alla fase diagnostica della fibromialgia: prima che venga fornita una diagnosi corretta al paziente sono quasi sempre necessarie diverse visite da numerosi specialisti, comportanti l'aumento di frustrazione, ansia e dolore nel paziente.

Il paziente infatti potrebbe riportare sintomi non solo fisici ma anche psichici e, considerato che traumi e condizioni stressanti potrebbero essere fattori scatenanti della fibro-

mialgia e che, come precedentemente detto, è possibile parlare di “personalità fibromialgica” (caratterizzata da correlazioni tra variabili psico-sociali e sintomi), è importante dare al paziente la percezione di essere ascoltato e capito. Tuttavia sono presenti difficoltà nel diagnosticare fibromialgia data la difformità dei sintomi e dei fattori scatenanti, tenendo presente che l’eziopatogenesi non è stata ancora ben definita ed attualmente è in fase di studio.

In conclusione, rispondendo alla domanda riportata nel titolo dello studio (“malattia o sindrome?”), data la difformità dei sintomi e le poche conoscenze riguardo la causa d’origine, riterrei più opportuno l’utilizzo del termine “sindrome”.

## BIBLIOGRAFIA

1. Del Rosso A, Maddali Bongi S. “La fibromialgia: la malattia”, in Maddali Bongi Susanna (édité par), La riabilitazione multidisciplinare del malato reumatico, Maddali e Bruni, Firenze, p. 320-330, 2015. ISBN: 978-88-909891-9-3.
2. Salaffi F, Farah S. Fibromialgia: epidemiologia, inquadramento clinico e criteri diagnostici. 2019.
3. Talotta R, Bazzichi L, Di Franco M, Casale R, Batticciotto A, Gerardi MC, Sarzi-Puttini P. One year in review 2017: fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol*. 2017 May-Jun;35 Suppl 105(3):6-12. Epub 2017 Jun 28. PMID: 28681712.
4. Sarzi-Puttini P, Ballerini G, Cazzola M, Stisi S, Bazzichi L, Di Franco M, Gorla R, Cassisi G, Atzeni F, Salaffi F, Alciati A, Coaccioli S, Scarsella P, Dal Dosso M, Gioioso L. Il problema “fibromialgia” e l’inserimento nei LEA. 2017.
5. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Häuser W, Katz RL, Mease PJ, Russell AS, Russell IJ, Walitt B. 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Semin Arthritis Rheum*. 2016 Dec;46(3):319-329. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.08.012. Epub 2016 Aug 30. PMID: 27916278.
6. Araújo FM, DeSantana JM. Physical therapy modalities for treating fibromyalgia. *F1000Res*. 2019 Nov 29;8:F1000 Faculty Rev-2030. doi: 10.12688/f1000research.17176.1. PMID: 32047594; PMCID: PMC6979469.
7. Gowers WR. A Lecture on Lumbago: Its Lessons and Analogues: Delivered at the National Hospital for the Paralysed and Epileptic. *Br Med J*. 1904 Jan 16;1(2246):117-21. doi: 10.1136/bmj.1.2246.117. PMID: 20761312; PMCID: PMC2352601.

8. Hench PK: Nonarticular rheumatism. Twenty-second rheumatism review: review of the American and English literature for the years 1973 and 1974. *Arthritis Rheum (suppl)* 19:1081-1089, 1976.
9. Regione Emilia-Romagna. Direzione generale e cura della persona, salute e welfare. Diagnosi e trattamento della Fibromialgia. Linee di Indirizzo. 2018.
10. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P, Russell AS, Russell IJ, Winfield JB, Yunus MB. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010 May;62(5):600-10. doi: 10.1002/acr.20140. PMID: 20461783.
11. Branco JC, Bannwarth B, Failde I, Abello Carbonell J, Blotman F, Spaeth M, Sarai-va F, Nacci F, Thomas E, Caubère JP, Le Lay K, Taieb C, Matucci-Cerinic M. Prevalence of fibromyalgia: a survey in five European countries. *Semin Arthritis Rheum*. 2010 Jun;39(6):448-53. doi: 10.1016/j.semarthrit.2008.12.003. Epub 2009 Feb 27. PMID: 19250656.
12. White KP, Harth M, Speechley M, Ostbye T. Testing an instrument to screen for fibromyalgia syndrome in general population studies: the London Fibromyalgia Epidemiology Study Screening Questionnaire. *J Rheumatol*. 1999 Apr;26(4):880-4. PMID: 10229410.
13. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, Tugwell P, Campbell SM, Abeles M, Clark P, et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multi-

- center Criteria Committee. *Arthritis Rheum.* 1990 Feb;33(2):160-72. doi: 10.1002/art.1780330203. PMID: 2306288.
14. Salaffi F, De Angelis R, Grassi W; MARche Pain Prevalence; INvestigation Group (MAPPING) study. Prevalence of musculoskeletal conditions in an Italian population sample: results of a regional community-based study. I. The MAPPING study. *Clin Exp Rheumatol.* 2005 Nov-Dec;23(6):819-28. PMID: 16396700.
  15. Campo S, Mastrosimone G. Impatto epidemiologico delle Malattie Reumatiche e Osteoarticolari nella Medicina Generale Italiana. *Rivista Società Italiana di Medicina Generale*, 2015; n. 5.
  16. Lawson K. Treatment options and patient perspectives in the management of fibromyalgia: future trends. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2008 Dec;4(6):1059-71. doi: 10.2147/ndt.s3468. PMID: 19337451; PMCID: PMC2646640.
  17. Martellotti S. “Fibromialgia: percorsi di sviluppo e personalità” in *Rivista: Mente e Cura*, N.2 2011.
  18. Theoharides TC, Tsilioni I, Bawazeer M. Mast Cells, Neuroinflammation and Pain in Fibromyalgia Syndrome. *Front Cell Neurosci.* 2019 Aug 2;13:353. doi: 10.3389/fncel.2019.00353. PMID: 31427928; PMCID: PMC6687840.
  19. Conti P, Gallenga CE, Caraffa A, Ronconi G, Kritas SK. Impact of mast cells in fibromyalgia and low-grade chronic inflammation: Can IL-37 play a role? *Dermatol Ther.* 2020 Jan;33(1):e13191. doi: 10.1111/dth.13191. Epub 2019 Dec 26. PMID: 31837249.
  20. Evdokimov D, Frank J, Klitsch A, Unterecker S, Warrings B, Serra J, Papagianni A, Saffer N, Meyer Zu Altenschildesche C, Kampik D, Malik RA, Sommer C, Üçeyler

- N. Reduction of skin innervation is associated with a severe fibromyalgia phenotype. *Ann Neurol.* 2019 Oct;86(4):504-516. doi: 10.1002/ana.25565. Epub 2019 Aug 21. PMID: 31376174.
21. Tuzcu A, Baykara RA, Alışık M, Omma A, Acet GK, Dogan E, Cure MC, Duygun F, Cure E, Erel O. Alteration of Thiol-Disulfide Homeostasis in Fibromyalgia Syndrome. *Acta Medica (Hradec Kralove).* 2019;62(1):12-18. doi: 10.14712/18059694.2019.40. PMID: 30931891.
22. Baroni M, Boni A. La fibromialgia. Come prendersi cura di se'. *Manuale di auto-trattamento a domicilio.* 2012.
23. Goldenberg DL. Diagnosis and differential diagnosis of fibromyalgia. *Am J Med.* 2009 Dec;122(12 Suppl):S14-21. doi: 10.1016/j.amjmed.2009.09.007. PMID: 19962492.
24. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Häuser W, Katz RS, Mease P, Russell AS, Russell IJ, Winfield JB. Fibromyalgia criteria and severity scales for clinical and epidemiological studies: a modification of the ACR Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia. *J Rheumatol.* 2011 Jun;38(6):1113-22. doi: 10.3899/jrheum.100594. Epub 2011 Feb 1. PMID: 21285161.
25. Bennett RM, Friend R, Marcus D, Bernstein C, Han BK, Yachoui R, Deodhar A, Kaell A, Bonafede P, Chino A, Jones KD. Criteria for the diagnosis of fibromyalgia: validation of the modified 2010 preliminary American College of Rheumatology criteria and the development of alternative criteria. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2014 Sep;66(9):1364-73. doi: 10.1002/acr.22301. Erratum in: *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2014 Oct;66(10):1596. PMID: 24497443.

26. Wolfe F, Walitt BT, Rasker JJ, Katz RS, Häuser W. The Use of Polysymptomatic Distress Categories in the Evaluation of Fibromyalgia (FM) and FM Severity. *J Rheumatol.* 2015 Aug;42(8):1494-501. doi: 10.3899/jrheum.141519. Epub 2015 Jun 15. PMID: 26077414; PMCID: PMC4755344.
27. Schneider MJ, Brady DM, Perle SM. Commentary: differential diagnosis of fibromyalgia syndrome: proposal of a model and algorithm for patients presenting with the primary symptom of chronic widespread pain. *J Manipulative Physiol Ther.* 2006 Jul-Aug;29(6):493-501. doi: 10.1016/j.jmpt.2006.06.010. PMID: 16904498.
28. Häuser W, Sarzi-Puttini P, Fitzcharles MA. Fibromyalgia syndrome: under-, over- and misdiagnosis. *Clin Exp Rheumatol.* 2019 Jan-Feb;37 Suppl 116(1):90-97. Epub 2019 Feb 8. PMID: 30747096.
29. Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care.* 1992 Jun;30(6):473-83. PMID: 1593914.
30. Ware JE, Kosinski M. Interpreting SF-36 summary health measures: a response. *Qual Life Res.* 2001;10(5):405-13; discussion 415-20. doi: 10.1023/a:1012588218728. PMID: 11763203.
31. Apolone G, Mosconi P. The Italian SF-36 Health Survey: translation, validation and norming. *J Clin Epidemiol.* 1998 Nov;51(11):1025-36. doi: 10.1016/s0895-4356(98)00094-8. PMID: 9817120.
32. Burckhardt CS, Clark SR, Bennett RM. The fibromyalgia impact questionnaire: development and validation. *J Rheumatol.* 1991 May;18(5):728-33. PMID: 1865419.

33. Bennett R. The Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ): a review of its development, current version, operating characteristics and uses. *Clin Exp Rheumatol*. 2005 Sep-Oct;23(5 Suppl 39):S154-62. PMID: 16273800.
34. Bennett RM, Friend R, Jones KD, Ward R, Han BK, Ross RL. The Revised Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQR): validation and psychometric properties. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(4):R120. doi: 10.1186/ar2783. Epub 2009 Aug 10. Erratum in: *Arthritis Res Ther*. 2009;11(5):415. PMID: 19664287; PMCID: PMC2745803.
35. Salaffi F, Sarzi-Puttini P, Girolimetti R, Gasparini S, Atzeni F, Grassi W. Development and validation of the self-administered Fibromyalgia Assessment Status: a disease-specific composite measure for evaluating treatment effect. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(4):R125. doi: 10.1186/ar2792. Epub 2009 Aug 18. PMID: 19686606; PMCID: PMC2745809.
36. Macfarlane GJ, Kronisch C, Dean LE, Atzeni F, Häuser W, Fluß E, Choy E, Kosek E, Amris K, Branco J, Dincer F, Leino-Arjas P, Longley K, McCarthy GM, Makri S, Perrot S, Sarzi-Puttini P, Taylor A, Jones GT. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. *Ann Rheum Dis*. 2017 Feb;76(2):318-328. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209724. Epub 2016 Jul 4. PMID: 27377815.
37. Sosa-Reina MD, Nunez-Nagy S, Gallego-Izquierdo T, Pecos-Martín D, Monserrat J, Álvarez-Mon M. Effectiveness of Therapeutic Exercise in Fibromyalgia Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Biomed Res Int*. 2017;2017:2356346. doi: 10.1155/2017/2356346. Epub 2017 Sep 20. PMID: 29291206; PMCID: PMC5632473.

38. Busch AJ, Webber SC, Richards RS, Bidonde J, Schachter CL, Schafer LA, Danyliw A, Sawant A, Dal Bello-Haas V, Rader T, Overend TJ. Resistance exercise training for fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Dec 20;2013(12):CD010884. doi: 10.1002/14651858.CD010884. PMID: 24362925; PMCID: PMC6544808.
39. Bidonde J, Busch AJ, Schachter CL, Overend TJ, Kim SY, Góes SM, Boden C, Foulds HJ. Aerobic exercise training for adults with fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Jun 21;6(6):CD012700. doi: 10.1002/14651858.CD012700. PMID: 28636204; PMCID: PMC6481524.
40. Wang C, Schmid CH, Fielding RA, Harvey WF, Reid KF, Price LL, Driban JB, Kallish R, Roncs R, McAlindon T. Effect of tai chi versus aerobic exercise for fibromyalgia: comparative effectiveness randomized controlled trial. *BMJ.* 2018 Mar 21;360:k851. doi: 10.1136/bmj.k851. PMID: 29563100; PMCID: PMC5861462.
41. Lorena SB, Lima Mdo C, Ranzolin A, Duarte ÂL. Effects of muscle stretching exercises in the treatment of fibromyalgia: a systematic review. *Rev Bras Reumatol.* 2015 Mar-Apr;55(2):167-73. doi: 10.1016/j.rbr.2014.08.015. Epub 2014 Nov 1. PMID: 25440706.
42. Gómez-Hernández M, Gallego-Izquierdo T, Martínez-Merineró P, Pecos-Martín D, Ferragut-Garcías A, Hita-Contreras F, Martínez-Amat A, Montañez-Aguilera FJ, Achalandabaso Ochoa A. Benefits of adding stretching to a moderate-intensity aerobic exercise programme in women with fibromyalgia: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil.* 2020 Feb;34(2):242-251. doi: 10.1177/0269215519893107. Epub 2019 Dec 18. PMID: 31847574.

43. Li YH, Wang FY, Feng CQ, Yang XF, Sun YH. Massage therapy for fibromyalgia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2014 Feb 20;9(2):e89304. doi: 10.1371/journal.pone.0089304. PMID: 24586677; PMCID: PMC3930706.
44. Yuan SL, Matsutani LA, Marques AP. Effectiveness of different styles of massage therapy in fibromyalgia: a systematic review and meta-analysis. *Man Ther*. 2015 Apr;20(2):257-64. doi: 10.1016/j.math.2014.09.003. Epub 2014 Oct 5. PMID: 25457196.
45. Naumann J, Sadaghiani C. Therapeutic benefit of balneotherapy and hydrotherapy in the management of fibromyalgia syndrome: a qualitative systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Res Ther*. 2014 Jul 7;16(4):R141. doi: 10.1186/ar4603. PMID: 25000940; PMCID: PMC4227103.
46. Bravo C, Skjaerven LH, Espart A, Guitard Sein-Echaluce L, Catalan-Matamoros D. Basic Body Awareness Therapy in patients suffering from fibromyalgia: A randomized clinical trial. *Physiother Theory Pract*. 2019 Oct;35(10):919-929. doi: 10.1080/09593985.2018.1467520. Epub 2018 May 3. PMID: 29723080.
47. Bernardy K, Klose P, Busch AJ, Choy EH, Häuser W. Cognitive behavioural therapies for fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Sep 10;2013(9):CD009796. doi: 10.1002/14651858.CD009796.pub2. PMID: 24018611; PMCID: PMC6481397.
48. Torres E, Pedersen IN, Pérez-Fernández JI. Randomized Trial of a Group Music and Imagery Method (GrpMI) for Women with Fibromyalgia. *J Music Ther*. 2018 Jun 7;55(2):186-220. doi: 10.1093/jmt/thy005. PMID: 29788133.

49. Sagy I, Bar-Lev Schleider L, Abu-Shakra M, Novack V. Safety and Efficacy of Medical Cannabis in Fibromyalgia. *J Clin Med*. 2019 Jun 5;8(6):807. doi: 10.3390/jcm8060807. PMID: 31195754; PMCID: PMC6616435.
50. Salazar AP, Stein C, Marchese RR, Plentz RD, Pagnussat AS. Electric Stimulation for Pain Relief in Patients with Fibromyalgia: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Pain Physician*. 2017 Feb;20(2):15-25. PMID: 28158150.
51. Dailey DL, Vance CGT, Rakel BA, Zimmerman MB, Embree J, Merriwether EN, Geasland KM, Chimenti R, Williams JM, Golchha M, Crofford LJ, Sluka KA. Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation Reduces Movement-Evoked Pain and Fatigue: A Randomized, Controlled Trial. *Arthritis Rheumatol*. 2020 May;72(5):824-836. doi: 10.1002/art.41170. Epub 2020 Mar 18. PMID: 31738014; PMCID: PMC7188591.
52. Hedman-Lagerlöf M, Hedman-Lagerlöf E, Axelsson E, Ljótsson B, Engelbrektsson J, Hultkrantz S, Lundbäck K, Björkander D, Wicksell RK, Flink I, Andersson E. Internet-Delivered Exposure Therapy for Fibromyalgia: A Randomized Controlled Trial. *Clin J Pain*. 2018 Jun;34(6):532-542. doi: 10.1097/AJP.0000000000000566. PMID: 29077623.
53. Hedman-Lagerlöf M, Hedman-Lagerlöf E, Ljótsson B, Wicksell RK, Flink I, Andersson E. Cost-Effectiveness and Cost-Utility of Internet-Delivered Exposure Therapy for Fibromyalgia: Results From a Randomized, Controlled Trial. *J Pain*. 2019 Jan;20(1):47-59. doi: 10.1016/j.jpain.2018.07.012. Epub 2018 Aug 11. Erratum in: *J Pain*. 2019 Dec;20(12):1507-1508. PMID: 30107241.

54. Bender T, Karagülle Z, Bálint GP, Gutenbrunner C, Bálint PV, Sukenik S. Hydrotherapy, balneotherapy, and spa treatment in pain management. *Rheumatol Int.* 2005 Apr;25(3):220-4. doi: 10.1007/s00296-004-0487-4. Epub 2004 Jul 15. PMID: 15257412.
55. Gutenbrunner C, Bender T, Cantista P, Karagülle Z. A proposal for a worldwide definition of health resort medicine, balneology, medical hydrology and climatology. *Int J Biometeorol.* 2010 Sep;54(5):495-507. doi: 10.1007/s00484-010-0321-5. Epub 2010 Jun 9. PMID: 20532921.
56. Atzeni F, Talotta R, Masala IF, Giacomelli C, Conversano C, Nucera V, Lucchino B, Iannuccelli C, Di Franco M, Bazzichi L. One year in review 2019: fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol.* 2019 Jan-Feb;37 Suppl 116(1):3-10. Epub 2019 Feb 6. PMID: 30747097.
57. Thieme K, Mathys M, Turk DC. Evidenced-Based Guidelines on the Treatment of Fibromyalgia Patients: Are They Consistent and If Not, Why Not? Have Effective Psychological Treatments Been Overlooked? *J Pain.* 2017 Jul;18(7):747-756. doi: 10.1016/j.jpain.2016.12.006. Epub 2016 Dec 27. PMID: 28034828.