

# **Università degli Studi di Padova**

CORSO DI LAUREA IN FISIOTERAPIA  
PRESIDENTE: *Ch.ma Prof.ssa Veronica Macchi*

## **TESI DI LAUREA**

### **“L’IDROKINESI NEL TRATTAMENTO DELLA SINDROME FIBROMIALGICA. Una revisione della letteratura.”**

(“Hydrokinesis in the treatment of Fibromyalgia Syndrome. Literature review”)

**RELATORE:** Prof. Sfriso Paolo

**LAUREANDO:** Gaetani Lorenzo

Anno Accademico 2022/2023

## INDICE

**RIASSUNTO**

**ABSTRACT**

**INTRODUZIONE**

**STORIA e DEFINIZIONE.....1**

**EPIDEMIOLOGIA.....4**

**FISIOPATOLOGIA.....5**

**CRITERI DIAGNOSTICI.....8**

**MANIFESTAZIONI CLINICHE.....20**

**TRATTAMENTO.....23**

**IDROCHINESI.....25**

**SCOPI DELLA REVISIONE.....30**

**MATERIALI e METODI.....31**

**RISULTATI.....32**

**DISCUSSIONE.....55**

**CONCLUSIONE**

**BIBLIOGRAFIA**

## RIASSUNTO

*Background:* La fibromialgia è una patologia che presenta tuttora degli aspetti non chiari e con poca evidenza scientifica. La sua eziopatogenesi rimane ancora da definire e la diagnosi complicata, in quanto si basa principalmente sui sintomi riferiti dalla persona. Il percorso riabilitativo standard prevede la presa in carico del paziente da parte di un'equipé multidisciplinare, all'interno della quale si inserisce la figura professionale del fisioterapista. Le metodiche di trattamento a disposizione di quest'ultimo sono svariate e, tra queste, vi è anche l'idrokinesiterapia, con tutte le proprietà benefiche ad essa associate.

*Obiettivi:* L'obiettivo di questa revisione è quello di ricercare le evidenze scientifiche riguardo i benefici che potrebbe apportare un programma riabilitativo fisioterapico basato sull'esercizio acquatico nei soggetti affetti da fibromialgia.

*Materiali e Metodi:* La ricerca è stata effettuata servendosi di diversi database: PubMed, MEDLINE, Cochrane, EMBASE, e PEDro. Per essere inclusi in questa revisione gli articoli dovevano contenere revisioni sistematiche e studi sperimentali la cui data di pubblicazione doveva essere successiva al 2000 (compreso), con full-text disponibile e in lingua inglese.

*Risultati:* Sono stati selezionati 18 articoli per questa revisione, partendo da un totale di 656 articoli presenti nei diversi database. I dati selezionati riguardano gli aspetti più tecnici e le modalità di impostazione di un programma riabilitativo ottimale svolto in acqua e gli effetti benefici che ha sulla persona, sia dal punto di vista fisico che psicologico.

*Conclusioni:* La gestione della fibromialgia rimane ancora molto complicata, per questo è essenziale un approccio multidisciplinare centrato sul paziente, con l'obiettivo di ridurre la sintomatologia e recuperare la funzionalità nella vita di tutti i giorni. L'idrokinesiterapia può essere uno strumento molto valido per il raggiungimento di questo scopo, in quanto sembrerebbe avere degli effetti benefici su molti aspetti legati alla salute generale della persona.

## ABSTRACT

*Background:* Fibromyalgia is a pathology that still presents unclear aspects and with little scientific evidence. Its etiopathogenesis still remains to be defined and the diagnosis complicated, as it is mainly based on the symptoms reported by the person. The standard rehabilitation path involves the patient being taken care of by a multidisciplinary team, within which the professional figure of the physiotherapist is included. The treatment methods available to the latter are varied and, among these, there is also hydrokinesis, with all the beneficial properties associated with it.

*Objectives:* The objective of this review is to seek scientific evidence regarding the benefits that a physiotherapy rehabilitation program based on aquatic exercise could bring to subjects suffering from fibromyalgia.

*Materials and Methods:* The search was carried out using different databases: PubMed, MEDLINE, Cochrane, EMBASE, and PEDro. To be included in this review the articles had to contain systematic reviews and experimental studies whose publication date had to be after 2000 (inclusive), with full-text available and in English.

*Results:* 18 articles were selected for this review, starting from a total of 656 articles present in the different databases. The selected data concerns the more technical aspects and methods of setting up an optimal rehabilitation program carried out in water and the beneficial effects it has on the person, both from a physical and psychological point of view.

*Conclusions:* The management of fibromyalgia remains very complicated, which is why a patient-centered multidisciplinary approach is essential, with the aim of reducing symptoms and recovering functionality in everyday life. Hydrokinesis can be a very valid tool for achieving this goal, as it seems to have beneficial effects on many aspects related to the person's general health.

## INTRODUZIONE

La fibromialgia è una patologia che solo recentemente ha ricevuto un riconoscimento ufficiale e rimane un mistero sotto diversi punti di vista. La sua eziopatogenesi non è del tutto chiara e non esiste ancora un metodo diagnostico che possa essere ritenuto soddisfacente a pieno. È caratterizzata da un quadro clinico molto ampio, tra cui dolore muscoloscheletrico cronico e diffuso, disturbi legati alla depressione e al sonno, problemi psichici e sintomi somatici di diverso tipo. Durante le mie esperienze di tirocinio ho potuto incontrare diverse persone affette da fibromialgia e tutte erano accomunate da una situazione molto invalidante. Alcune di loro, a causa del dolore, rifiutavano ogni forma di contatto oppure accettavano solamente di essere “sfiorate”, in modo da non evocare le algie. Il pianto, come anche le lamentele, erano una costante delle sedute terapeutiche. Vivevano la loro condizione con un senso di disagio, perché non riuscivano a comprendere le cause del loro dolore. Ritenevano di apparire agli occhi delle altre persone come dei “finti malati”, esagerati, e che tutto fosse frutto della loro immaginazione. Molte volte anche la guida di tirocinio si è trovata in grande difficoltà e i trattamenti rischiavano di diventare ripetitivi per via delle poche opzioni terapeutiche che si potevano attuare, a causa di ciò che il paziente era disposto e in grado di fare. Per questo motivo, con questa revisione della letteratura, abbiamo voluto indagare se vi fossero delle metodologie alternative ed efficaci per migliorare la condizione di queste persone. In particolare, l’elaborato si concentra sui benefici che un programma di idrokinesiterapia può apportare alla qualità della vita dei soggetti fibromialgici, sia dal punto di vista fisico che psicologico.

## STORIA e DEFINIZIONE

La nozione di fibromialgia è relativamente recente e meno di trent'anni fa ci si interrogava ancora sulla sua reale esistenza come entità nosografica. Questo è testimoniato da una pubblicazione risalente al 1990 di *Georges Serratrice* sulla rivista “*Revue du Rhumatisme*”, il cui titolo faceva intendere che c'era ancora molto scetticismo e poca sicurezza riguardo l'identificazione della stessa come reale ed effettiva patologia. Il suo riconoscimento come malattia autonoma e definita venne sancito esattamente due anni dopo, nel 1992, dall'Organizzazione Mondiale della Sanità, con la cosiddetta dichiarazione di Copenhagen. Nonostante ciò, la questione fibromialgia è rimasta aperta anche negli anni successivi, non essendo in grado di trovare un riscontro positivo da parte di tutti i membri della comunità medico-scientifica riguardo la sua esistenza [1]. Molti hanno continuato a vederla come un qualcosa di immaginario, intangibile e una sfida per la medicina moderna. Ancora oggi, la diagnosi di questa condizione viene sempre accolta in modo scettico, anche se in maniera decisamente minore rispetto al passato. Negli anni sono state formulate diverse ipotesi sulla sua natura e le cause esatte non sono del tutto note. Possiamo definire la fibromialgia come una patologia reumatica non infiammatoria caratterizzata dalla combinazione di un dolore cronico ampiamente diffuso nel corpo e altri sintomi non legati a quest'ultimo, tra i quali possiamo includere algie ai muscoli, alle aree delle giunzioni tendinee e ai tessuti molli, affaticamento, problemi del sonno, disturbi cognitivi e somatici. Questa pletora di aspetti può variare significativamente non solo tra pazienti diversi, ma anche nella singola persona durante tutto il decorso della malattia. Questi sintomi sono molto comuni e non specifici, per cui possono essere riscontrati in altri disordini che si possono sovrapporre alla fibromialgia, spesso senza avere dei confini ben definiti [2]. Infatti, chi ne è affetto spesso presenta anche malattie infiammatorie croniche o autoimmuni, che rendono difficile definire e quantificare i vari aspetti. La fibromialgia e la sindrome da dolore miofasciale, per esempio, non sono completamente identiche, ma sono simili in quanto sono entrambe sindromi da dolore centrale. Tuttavia, la sindrome da dolore miofasciale provoca principalmente dolore muscolare, mentre la fibromialgia causa un dolore corporeo più diffuso, oltre ad altri sintomi [3].

Avere delle nozioni riguardo la storia e il percorso di questa patologia è senz'altro utile in quanto ci permette di inquadrarla meglio da un punto di vista clinico, patofisiologico e terapeutico. Volendo sintetizzare al massimo le principali tappe che hanno caratterizzato l'evoluzione della malattia, anche sotto il profilo semantico, si possono isolare due concetti nati indipendentemente tra loro, l'uno di “reumatismo muscolare” e l'altro di “fibrosite-fibromialgia”. Solo più recentemente è stato aggiunto il concetto di “dolore miofasciale”, proposto nel 1950 da *Ralph R. Gorrell* [1].

I possibili riferimenti alla fibromialgia nella medicina antica non mancano, ma in epoca moderna la storia della malattia viene descritta con la presenza di placche di maggior consistenza all'interno dei muscoli delle persone caratterizzate da reumatismi. Il tedesco *Robert Friederich Froriep*, nel 1842, le identifica con il nominativo di “calli muscolari”, la cui causa è attribuibile ad una sorta di edema localizzato, che porta ad un aumento della viscosità del muscolo e ad un disturbo locale della

circolazione con accumulo di metaboliti, tra cui il più importante, l'acido lattico. *Hans Kraus*, nel 1937, cura gli indurimenti muscolari circoscritti con iniezioni di anestetico locale, anticipando di molto un approccio terapeutico ancora oggi utilizzato. Come già anticipato in precedenza, è da queste premesse che si sviluppa in Germania il concetto di "reumatismo muscolare cronico" [1].

Il secondo concetto fu invece introdotto in Inghilterra da *William Richard Gowers* nel 1904, che osservando e analizzando una bizzarra forma di lombalgia dei giovani adulti, con il termine "fibrosite", in quanto il dolore veniva attribuito ad un'inflammatione del tessuto fibroso muscolare. *Ralph Stockman*, nello stesso anno, evidenzia la presenza di noduli di maggior consistenza lungo il margine fibroso dei muscoli che sono estremamente sensibili alla pressione, nei pazienti reumatici cronici. La loro biopsia evidenziava aree di iperplasia infiammatoria che non andavano ad intaccare le articolazioni [1]. Inoltre, in una recensione, è il primo a descrivere i segni caratteristici dei reumatismi muscolari cronici, attribuendone l'insorgenza a cause infettive [4].

Nel 1912 ci si rende conto di una sostanziale identità fra il concetto tedesco di reumatismo muscolare e la fibrosite e negli anni seguenti viene introdotta la qualifica di trigger zone per identificare l'insorgenza di un dolore riferito a distanza dato dalla pressione del punto e che, se mantenuta nel tempo, portava alla diminuzione delle algie.

Dopo la metà del XX secolo ci si rende conto che il termine "fibrosite" non era corretto, in quanto non vi erano particolari evidenze riguardo la sua ipotizzata natura infiammatoria. Così, nel 1981 *Muhammad B. Yunus* e *Alphonse T. Masi* proposero il termine di "fibromialgia", già anticipato qualche anno prima. Una volta definita a livello semantico la patologia, restavano comunque aperti molti interrogativi sulle sue cause. *Harvey Moldofsky* studiò negli anni '70 la correlazione della malattia con le alterazioni del sonno, andando ad indagare il ruolo di diversi trasmettitori come la serotonina e la sostanza P. Anche la sfera psichica dei pazienti è stata indagata, riscontrando che i soggetti affetti da fibromialgia sono spesso irritabili, ansiosi, ipocondriaci e isterici. Per cui è stato ipotizzato che la malattia fosse la manifestazione di un disagio psico-affettivo o di uno stress psico-sociale, entrambe dimensioni molto importanti nella presa in carico riabilitativa moderna [1].

Infine, considerata la sovrapposizione di sintomi propri della fibromialgia con altri quadri clinici, come ad esempio la sindrome del colon irritabile, la *chronic fatigue syndrome*, alcune forme di cefalea, la dismenorrea primaria, la *restless legs syndrome*, Muhammad B. Yunus ha recentemente incluso tutte queste condizioni morbose nell'ambito delle "central sensitivity syndromes", correlandole con un meccanismo fisiopatologico oggi ampiamente riconosciuto, definito appunto "sensibilizzazione centrale". Esso è interpretabile come un'ipersensibilità a vari stimoli nocivi (ad esempio, la pressione od il calore) oppure non nocivi (ad esempio, il tatto), per una marcata ipereccitabilità dei neuroni del sistema nervoso centrale, tale da indurre un'iperalgia oppure un'allodinia, con abnorme espansione del campo percettivo [1].

*Wolfe e collaboratori* nel 1990 pubblicano i primi criteri ufficiali per la classificazione della fibromialgia ("*American College of Reumatology criteria*") e l'anno seguente viene stilato il primo questionario per valutare le funzioni fisiche e psicologiche delle persone affette da questa patologia

(“*Fibromyalgia Impact Questionnaire*”). Queste scale di valutazione sono poi state rivisitate negli anni successivi e addirittura sostituite, in quanto aggiornate sulla base delle nuove scoperte fatte [5]. Ad oggi, la comprensione che abbiamo di questa malattia non è mai stata così elevata anche se, da un punto di vista medico, presenta ancora molti aspetti che non trovano una spiegazione [6].

All’interno dell’ICD-11 americano (“*International Classification of Diseases*”), aggiornato a Gennaio 2023, la fibromialgia viene classificata con il codice “MG30.01: Dolore cronico diffuso”. Viene descritto come un dolore diffuso in almeno quattro o cinque regioni corporee che è associato con disordini emotivi e/o disabilità funzionale. Questo codice è integrabile con altre sigle alfanumeriche, che permettono di inquadrare la patologia in modo ancor più specifico [7].

<i>Associated with (use additional code, if desired .)</i>	
X57G	Psychosocial factors present
X58B	No psychosocial factors present
<i>Has severity (use additional code, if desired .)</i>	
X55B	No pain
X55D	Mild pain
X59Q	Moderate pain
X52E	Severe pain
<i>Has alternative severity1 (use additional code, if desired .)</i>	
X51J	No distress
X53R	Mild distress
X57C	Moderate distress
X57N	Severe distress
<i>Has alternative severity2 (use additional code, if desired .)</i>	
X571	No pain-related interference
X55R	Mild pain-related interference
X52L	Moderate pain-related interference
X52U	Severe pain-related interference
<i>Temporal pattern and onset (use additional code, if desired .)</i>	
XT5G	Intermittent
XT6Z	Persistent
XT5T	Persistent with overlaid attacks

**Figura 1.** Codici addizionali [7]



## EPIDEMIOLOGIA

La prevalenza mondiale riguardo la fibromialgia è stimata essere intorno al 2.7 %. Il range varia tra lo 0.4% e il 9.3% a seconda della regione geografica. I dati epidemiologici sono variabili anche in relazione ai criteri diagnostici utilizzati e al tipo di studio effettuato. La patologia è più frequente nelle persone di sesso femminile che maschile, con stime di prevalenza che variano tra il 2.4% e il 6.8% nella popolazione femminile adulta [8]. La proporzione tra donna e uomo varia tra 9:1 e 6:1 [9], in maniera simile ad altre condizioni di dolore cronico. Può insorgere a qualsiasi età, con picchi in fasce comprese tra i 25-35 anni e tra i 45-55 [9]. Dato che le donne sembrerebbero mostrare una soglia del dolore più bassa ed un'accentuata severità dei sintomi rispetto agli uomini, la maggior parte delle ricerche è incentrata sui soggetti femminili [10]. Le più recenti linee guida contenenti i criteri diagnostici sono quelle stilate dall'*American College of Rheumatology* del 2016, ma nonostante il tentativo di fornire un metodo concreto e standardizzato per il riscontro della patologia, la diagnosi di quest'ultima risulta ancora difficile e incerta. Non esistono metodiche di analisi in laboratorio che possano confermare, in maniera inequivocabile, la presenza della fibromialgia andando a rintracciare determinati markers e non vi sono neanche esami strumentali che permettano di riconoscere delle alterazioni anatomico-funzionali caratteristiche della malattia. I sintomi sono molteplici, fluttuanti e si discostano, delle volte, dai criteri ufficiali. Molte volte risulta difficile per il paziente articularli in modo adeguato, portando ad una diagnosi alterata a causa di tutti i motivi appena elencati e delle stime di prevalenza molto variabili [11].

Caso particolare e interessante da riportare è quello riguardante la fibromialgia che insorge in età giovanile, la cui prevalenza è stimata tra l' 1.2% e il 6.2%. Anch'essa è più comune tra le ragazze che i ragazzi. L'età media di insorgenza è tra gli 11.4 e i 13.7 anni e quella di diagnosi è tra i 14.5 e i 15.5 anni. Casi di questa patologia sono riportati anche per bambini più giovani, anche di cinque anni. Si presume, comunque, che la diagnosi in questi casi sia sottostimata in quanto i sintomi vengono attribuiti spesso ad altre cause. *Schanberg et al.* hanno evidenziato come il 79% dei genitori di questi bambini e ragazzi abbia una storia clinica personale caratterizzata da almeno una condizione di dolore cronico (gamba e piede, spalla e collo, lombare) [12]. Uno studio di coorte ha stimato l'ereditabilità di questa patologia intorno al 50%, generando l'ipotesi che ci siano delle componenti genetiche alla base dell'insorgenza della fibromialgia [13].

## FISIOPATOLOGIA

L'eziopatogenesi della fibromialgia è una dimensione non ancora esplorata e compresa fino in fondo, in quanto la grande maggioranza dei meccanismi che possono instaurare questa sindrome sono tutt'ora oscuri. Sembrano essere coinvolte problematiche a livello di diversi sistemi dell'organismo. In questo capitolo verranno presentate le ipotesi più accreditate e recenti.

### **Ruolo del Sistema Nervoso Centrale**

#### *Sensibilizzazione centrale*

Le evidenze scientifiche più recenti supportano una sensibilizzazione centrale ed una disregolazione a livello spinale e sovraspinale nei pazienti con fibromialgia. Questa sensibilizzazione può essere definita come “l'aumentata eccitabilità dei neuroni nocicettivi nelle corna dorsali del midollo spinale a seguito di continue stimolazioni provenienti da una sofferenza tissutale o da una lesione nervosa”. I soggetti patologici sono caratterizzati da una risposta esagerata agli stimoli dolorosi (iperalgia) e da un periodo silente cutaneo che si estende per molto tempo. Inoltre, stimoli sensitivi che normalmente non dovrebbero essere dolorosi vengono percepiti come tali (allodinia) a causa di queste alterazioni centrali [14]. L'alterata sensibilità, in alcuni casi, si può riflettere anche sulla percezione degli stimoli non dolorosi, quali caldo, freddo, tatto, elettricità, luce, suoni e odori [15]. Alcuni studi di neuroimaging supportano l'alterazione del processamento a livello centrale delle informazioni provenienti dalle vie nocicettive. A seguito di uno stimolo pressorio si è osservata una maggiore attivazione delle aree del cervello (anche a livello della corteccia somato-sensoriale) legate alla codifica del dolore nei soggetti patologici. Tutti questi aspetti possono portare a stress e situazioni emotive spiacevoli, aggiungendo anche il fatto che, fisiologicamente, il nostro cervello tende a mantenere immobili i tessuti danneggiati per proteggerli [16]. Non è ancora definito se la sensibilizzazione centrale sia una causa o una conseguenza del quadro clinico della fibromialgia. Inoltre, queste variazioni del sistema nervoso centrale possono essere influenzate da delle comorbidità associate quali depressione, ansia e disordini dell'articolazione temporo-mandibolare [17].

#### *Vie discendenti*

Una delle vie inibitorie discendenti origina dal midollo ventro-mediale rostrale e dal nucleus raphe magnus e contiene neuroni serotoninergici e GABAergici, che creano sinapsi a livello del midollo spinale in modo tale da inibire la trasmissione delle informazioni nel corno dorsale. Una seconda via origina dal tegmento dorsolaterale posteriore e contenente i neuroni noradrenergici (contenenti noradrenalina), anch'essi responsabili dell'invio di segnali inibitori. L'analisi del liquido cerebrospinale nei pazienti con fibromialgia rileva costantemente livelli ridotti di serotonina e norepinefrina. La prima ha un ruolo fondamentale nella modulazione del dolore, dell'umore e del sonno e ciò potrebbe spiegare la correlazione che c'è tra fibromialgia e disturbi mentali e del sonno. Anche la norepinefrina ha un ruolo simile, in quanto viene rilasciata in risposta ad uno severo stress

fisico o emotivo. Un'alterazione della loro quantità nell'organismo è dimostrato che contribuisce alla sensibilizzazione centrale e all'insorgenza di diversi tipi di comorbidità. A conferma di tutto ciò, i farmaci inibitori della ricaptazione della serotonina e della norepinefrina possono avere effetti benefici sulla sintomatologia dei soggetti fibromialgici. Un'altra area di interesse è la corteccia cingolata anteriore rostrale, che durante e dopo la somministrazione di uno stimolo nocicettivo mostra un livello di attivazione ridotto. Quest'area cerebrale, inoltre, contiene alti livelli di recettori  $\mu$ -oppioidi, ma nei pazienti con fibromialgia, questi recettori mostrano un ridotto potenziale di legame con gli oppioidi. Diversi studi mostrano che i livelli di oppioidi endogeni nel fluido cerebrospinale sono effettivamente aumentati nei pazienti con fibromialgia e in altre sindromi dolorose muscoloscheletriche idiopatiche. Questi risultati sembrano suggerire la presenza di una ridotta sensibilità agli oppioidi e corroborare l'evidenza che quest'ultimi sono generalmente inefficaci nel trattamento della fibromialgia. Una terza via discendente coinvolge il sottonucleo dorsale reticolare del midollo caudale. È questo il percorso che si occupa del fenomeno chiamato "modulazione condizionata del dolore". Di norma, nelle persone sane, l'applicazione di un intenso stimolo nocicettivo produce un'analgesia generalizzata all'intero corpo (si può semplificare con il concetto "il dolore inibisce il dolore"). Questa sistema di controllo è ridotto o addirittura assente nei pazienti fibromialgici, portando così ad una risposta esagerata agli stimoli dolorosi. Questo meccanismo è distinto dalle altre due vie precedentemente menzionate [16].

### Vie ascendenti

Nel corno dorsale del midollo spinale, i neuroni afferenti primari che trasportano stimoli nocicettivi dalla periferia formano sinapsi con i neuroni di secondo ordine che proiettano centralmente. I neurotrasmettitori coinvolti in questo processo includono il glutammato, la sostanza P e il fattore di crescita nervoso (NGF). Un aumento delle concentrazioni di questi neurotrasmettitori è stato misurato nel fluido spinale dei pazienti con fibromialgia. Poiché questi neurotrasmettitori possono aumentare l'eccitabilità del midollo spinale, essi sono senz'altro implicati nel processo di sensibilizzazione centrale caratteristico della malattia. I neuroni ascendenti conducono impulsi nocicettivi dal midollo spinale al talamo e dai qui, alla corteccia somatosensoriale, dove avviene la percezione del dolore. I neuroni efferenti invece, proiettano verso l'amigdala e l'ipotalamo, che sono responsabili rispettivamente delle risposte emotive e di stress agli stimoli nocicettivi [16]. Un importante fenomeno a carico delle vie ascendenti è quello del "wind up": dopo uno stimolo doloroso, i successivi stimoli di pari intensità vengono percepiti come più forti; ciò accade in tutte le persone, ma è amplificato nei soggetti patologici ed è dovuto all'aumento degli aminoacidi eccitatori, glutammato, sostanza P e Nerve Growth Factor all'interno del liquido cerebro-spinale e negli interneuroni [16][18].

## Alterazioni anatomo-funzionali

Diverse tecniche di neuroimaging funzionale e altri studi dimostrano la presenza di cambiamenti quantificabili a livello del sistema nervoso centrale nei pazienti con fibromialgia. Una delle prime tecniche utilizzate è stata quella della tomografia computerizzata ad emissione di fotone singolo (SPEC). Questa metodica fornisce una misura del flusso sanguigno cerebrale in una determinata regione, che riflette il grado di attività neurale, attraverso l'iniezione di un tracciante radioattivo. Adigüzel et al. suggeriscono l'ipotesi che il talamo e i gangli della base siano coinvolti, in quanto è stato riscontrato un aumento del flusso sanguigno in quelle aree. Molti studi però, confutano questa scoperta, andando in contrasto con essa ed evidenziando invece una diminuzione del flusso nelle suddette regioni. *Wik et al.* utilizzando la tomografia a emissione di positroni, che ha una risoluzione temporale e spaziale maggiore rispetto allo SPECT, hanno osservato una ipoperfusione anche nella corteccia frontale sinistra, temporale, parietale e occipitale. Ciò potrebbe riflettere una maggiore attenzione verso segnali somato-sensitivi sotto soglia di dolore ed una disfunzione della normale elaborazione cognitiva del dolore nei soggetti affetti da fibromialgia. *Harris et al.* usarono il carfentanil (un analogo sintetico del popolare fentanyl) marcato radioattivamente per cercare di spiegare la paradossale iperattività del sistema oppioide endogeno. Dimostrarono come i recettori  $\mu$ -oppioidi dei pazienti affetti da fibromialgia possedessero un potenziale di legame minore rispetto alla norma. Le aree più coinvolte da questo fenomeno sono l'amigdala, il nucleus accumbens e una tendenza anche nella corteccia cingolata dorsale anteriore. Questo può essere dovuto ad una sotto-regolazione dei recettori e l'occupazione dei siti di legame da parte degli oppioidi endogeni rilasciati come risposta al costante dolore presente. La risonanza magnetica funzionale (fMRI), che ha delle risoluzioni ancora maggiori rispetto alle precedenti tecniche, è molto accurata in entrambe le aree. Il primo studio di questo tipo è stato condotto mentre veniva applicata su 16 pazienti e 16 soggetti del gruppo di controllo. All'inizio, la pressione era la stessa per entrambi i gruppi ma in seguito l'intensità della stimolazione per il gruppo di controllo è stata incrementata in modo tale da raggiungere un livello di dolore comparabile a quello dei pazienti. Solo in questo secondo caso, il pattern di attivazione neurale del primo e del secondo gruppo appariva simile. Nello studio di *Jensen et al.*, molto vicino a quelli del collega sopra citato, la pressione dolorosa viene calibrata individualmente in entrambe le categorie di soggetti (malati e sani). Non sono emerse differenze per quanto riguarda l'attività delle regioni cerebrali coinvolte nell'affettività e nell'attenzione, come anche nelle aree con connessioni sensoriali con la parte del corpo stimolata. La corteccia cingolata anteriore rostrale, una via cruciale del sistema di regolazione del dolore discendente, ha mostrato una risposta attenuata al dolore negli individui affetti, andando a spiegare il deterioramento di questo sistema [19].

## **Sistema nervoso autonomo**

Diversi studi hanno proposto l'idea che il sistema nervoso autonomo contribuisca alle caratteristiche cliniche della fibromialgia. Analizzando i sintomi presenti nei pazienti con fibromialgia, la disfunzione autonoma sembra più che plausibile. Un concetto popolare è quello di un'implacabile iperattività del sistema simpatico: i soggetti malati mostrano alti livelli di disagio emotivo e ridotta variabilità della frequenza cardiaca, confermando l'ipotesi. L'iperattività generalizzata, però, è associata ad iporeattività per quanto riguarda la risposta allo stress. Ciò si basa sulle analisi della variabilità della frequenza cardiaca e le relative risposte a vari stimoli fisiologici stressanti [20]. Tuttavia, esistono alcuni risultati esattamente opposti che suggeriscono una reattività normale nei pazienti con fibromialgia e mostrano come le iniezioni di noradrenalina possono addirittura esacerbare il dolore provato [21]. Questo quadro eterogeneo, insieme alle molteplici comorbilità, potrebbe spiegare le differenze quantitative e qualitative nel grado di disautonomia presente nei pazienti con fibromialgia. I cambiamenti della frequenza cardiaca potrebbero non rappresentare effettivamente un aumento del tono simpatico cardiaco. La normale attività del nervo simpatico muscolare e i normali test di reattività autonoma nei pazienti con fibromialgia suggeriscono un organo terminale vascolare difettoso in quest'ultima. In precedenza, è stato proposto un modello che collega il decondizionamento con l'inattività fisica derivante dal dolore diffuso nei soggetti malati. Il peggioramento della condizione fisica generale porta alla rimodulazione del sistema nervoso autonomo (tono simpatico alto e tono parasimpatico basso). Un tono simpatico periferico elevato provoca ischemia regionale, che a sua volta si traduce in dolore diffuso. Pertanto, la disregolazione vascolare e l'ipoperfusione nei pazienti con fibromialgia danno origine a dolore ischemico che poi porta all'inattività fisica. Anche alcune anomalie microvascolari sono state riscontrate nei soggetti fibromialgici. Gli interventi terapeutici che provocano vasodilatazione e alterazioni autonome favorevoli si sono dimostrati efficaci [20].

### *Asse ipotalamo-ipofisi-surrene*

L'ipotalamo controlla la secrezione di ACTH per mezzo dell'ipofisi anteriore, che a sua volta stimola la secrezione dalla corteccia surrenale degli ormoni glucocorticoidi, principalmente il cortisolo. Il principale stimolo ipotalamico all'asse pituitario-surrenale è l'ormone rilasciante corticotropina (CRH). In situazioni non stressanti, il CRH viene secreto nel sistema portale in modo circadiano, con una frequenza di circa due o tre episodi secretori all'ora. Le variazioni diurne di questo ormone sono turbate dai cambiamenti nell'illuminazione ambientale, dall'alimentazione, dalle attività svolte e sono disturbati dallo stress. Durante lo stress acuto, l'ampiezza e la sincronizzazione delle pulsazioni CRH immesse nel portale ipofisario aumenta notevolmente, con conseguente aumento di ACTH ed episodi di secrezione di cortisolo. A seconda del tipo di stress, altri fattori come l'angiotensina II, varie citochine e lipidi mediatori dell'infiammazione sono secreti, agendo sui componenti ipotalamici, ipofisari o surrenali dell'asse [22]. Quest'ultimo potrebbe anche attivare meccanismi di risposta mediati dal sistema nervoso simpatico, con conseguenze ancora maggiori sull'iperattività di entrambi

i sistemi e sulla produzione di cortisolo [23]. Tutte le alterazioni sopra citate sono probabilmente collegate ai bassi livelli di serotonina osservati in caso di fibromialgia, in quanto i neuroni serotoninergici regolano la funzionalità dell'asse ipofisi-ipotalamo-surrene [18].

### **Fattori di stress e risposta autoimmune**

Una recente indagine propone l'autoimmunità come epicentro della patogenesi della fibromialgia. La malattia autoimmune può essere definita come "uno stato patologico in cui una risposta immunitaria aberrante diretta a un normale costituente corporeo porta a infiammazioni, lesioni cellulari o disturbi funzionali con manifestazioni cliniche". L'elemento molecolare (la proteina, carboidrato o acido nucleico) che è preso di mira nell'autoimmunità è chiamato autoantigene. Una malattia autoimmune di solito coinvolge sia una risposta delle cellule T che B e può essere generalizzata o specifica di un tessuto o di un organo. *Gobel et al.* descrivono come dei topi iniettati con immunoglobulina G (IgG) prelevata dai pazienti malati sviluppano iperalgesia e denervazione periferica delle piccole fibre. Queste proteine vengono accumulate, dai topi, esclusivamente nei gangli della radice dorsale. Tra i vari componenti di questi gangli, le cellule gliali satelliti erano il principale bersaglio antigenico.. Diversi fattori di stress psicologici, fisici, metabolici, infettivi o autoimmuni sono driver frequenti della fibromialgia; tuttavia, solo una minoranza dei pazienti mostra autoimmunità e autoanticorpi clinicamente riconoscibili. Nei roditori, diversi fattori di stress fisici o ambientali possono portare a cambiamenti fenotipici dei gangli della radice dorsale e all'iperalgesia. Le scoperte autoimmuni di *Goebel et al.* possono essere riconciliate con la proposta della fibromialgia come disturbo correlato allo stress: in altre parole, le biomolecole ad esso legate esercitano un certo tipo di controllo su varie cellule dei rami innati e adattativi del sistema immunitario. Inoltre, lo stress è stato collegato all'insorgenza e all'esacerbazione di diverse malattie autoimmuni. I gangli della radice dorsale contengono il piccolo nucleo della fibra nervosa strettamente avvolto da cellule gliali satellite immunologicamente attive ed è circondato da diversi mediatori immunocompetenti, tra cui macrofagi e linfociti. Si può ipotizzare che nella fibromialgia i cambiamenti molecolari dei gangli indotti dallo stress diventino antigenici. Questi nuovi antigeni indurrebbero una risposta anticorpale localizzata che porta a infiammazione delle fibre nervose sensoriali, ipereccitabilità e denervazione periferica. I cambiamenti fenotipici dei gangli possono anche spiegare la stanchezza cronica e l'intestino irritabile tipici della patologia. Le cellule gliali satellite non solo racchiudono i corpi cellulari dei neuroni dei gangli, ma anche quelli che giacciono nei gangli simpatici e parasimpatici. Lo studio provocatorio di *Goebel et al.* supporta la proposta dei gangli come centro neurale chiave, in cui diversi fattori di stress e le malattie autoimmuni vengono convertiti in dolore neuropatico. Sono necessarie ulteriori ricerche per definire se la fibromialgia è una malattia autoimmune localizzata. Questo, comunque, potrebbe essere un nuovo modello fisiopatologico coerente per spiegare i meccanismi ancora elusivi della fibromialgia e aiutare nello sviluppo di specifiche molecole terapeutiche, in quanto, lo studio dei gangli delle radici dorsali in coltura potrebbe permettere l'identificazione del presunto antigene responsabile della malattia [24].

## **Infiammazione neurogenica**

La genesi della fibromialgia è ancora investigata con dati che spesso sono in conflitto tra loro. Nella fisiopatologia vanno inclusi quelli riguardanti le disfunzioni autonome, i neurotrasmettitori e gli ormoni, che sono spesso in combinazione con eventi stressanti esterni. Le ricerche più recenti suggeriscono l'esistenza di un sottotipo di fibromialgia che prende il nome di fibromialgia infiammatoria. Molti studi hanno ipotizzato le citochine, i markers infiammatori, i disturbi del sonno, l'iperalgia, i disturbi cognitivi, i livelli di leptina nel siero e altri indici infiammatori come markers potenziali della fibromialgia [25].

L'infiammazione del sistema nervoso, negli ultimi anni, è riconosciuto sempre più come segno di una condizione neuropsichiatrica e questa associazione può aiutare a comprendere qualcosa in più sulla fibromialgia e altre patologie. Le ultime evidenze suggeriscono che la neuro-infiammazione possa essere un potenziale contributore all'eziologia della sindrome fibromialgica. I dati provenienti dalla letteratura scientifica mostrano un aumento sistemico dei livelli di citochine pro-infiammatorie come IL-6 e IL-8 nei pazienti affetti, rispetto a quelli in salute. Da uno studio di imaging viene riscontrata anche l'attivazione delle cellule microgliali, che si occupano della prima difesa immunitaria nel sistema nervoso [26].

### Neuropeptidi

I livelli di sostanza P sono particolarmente elevati nel liquido cerebro-spinale dei soggetti con fibromialgia, così come anche i livelli di fattore neurotrofico cerebrale (BDNF) e di fattore di crescita nervoso (NGF), ma in quest'ultimo caso la quantità di studi a riguardo è più limitata. Alti livelli di sostanza P e altri neuropeptidi sono ampiamente distribuiti nel cervello e alti livelli si possono trovare in regione che regolano in specifico le emozioni (ipotalamo, amigdala e sostanza grigia periacqueduttale). Le cellule delle fibre C nei gangli delle radici dorsali producono anch'esse neuropeptidi; fattori psicologici, come lo stress, probabilmente danno inizio alla cascata di eventi che portano all'aumento dei livelli di sostanza P nelle fibre C in questi gangli. Per una corretta risposta allo stress, un controllo ottimale operato nei confronti del livello di sostanza P è fondamentale. Elevate quantità di neuropeptidi tissutali contribuiscono ai segni clinici della fibromialgia e contribuiscono alla sensibilizzazione centrale. Le evidenze scientifiche mostrano come la funzione e la struttura delle piccole fibre nervose sia compromessa nei pazienti che sono affetti da fibromialgia da molto tempo e che il numero delle fibre non mielinizzate nella pelle è ridotto. Un'analisi al microscopio elettronico ha mostrato delle anomalie tra queste ultime e le cellule di Schwann ad esse associate. Tecniche di microneurografia suggeriscono che la maggior parte dei pazienti con fibromialgia ha delle anomalie strutturali per quanto riguarda i nocicettori delle fibre C. Il collegamento tra l'infiammazione di queste fibre e la funzione delle piccole fibre nervose non è ancora chiaro, ma insieme possono spiegare la disestesia e gli altri sintomi sensoriali nei soggetti patologici [21].

## Citochine

Oltre alla secrezione di neuropeptidi, le fibre C polimodali attivate rilasciano anche citochine. Queste ultime possono causare una sensibilizzazione dei neuroni periferici attraverso la sovra-regolazione della responsività all'ossido nitrico e alla prostaglandina E2, contribuendo alla sintomatologia della fibromialgia. La sostanza P e altri neuropeptidi, inoltre, possono attivare le cellule gliali che promuovono il rilascio di citochine pro-infiammatorie, che portano ad un'ulteriore esacerbazione del dolore. Le citochine hanno effetto anche sull'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, sul sistema nervoso simpatico e sui linfociti T, che possono essere associati all'insorgenza della sintomatologia della fibromialgia. Diversi studi mostrano come i livelli di IL-1, IL-6 e IL-8 siano elevati in questa patologia, mentre i livelli di TNF rimangono invariati, ma queste indagini hanno delle problematiche metodologiche come campioni ridotti e criteri di selezione troppo eterogenei. Un altro studio condotto su un elevato numero di pazienti con dolore cronico muscolo-scheletrico ha dimostrato che, in realtà, quest'ultimo è maggiormente associato a diverse citochine proinfiammatorie, tra le quali anche l'INF $\gamma$  e il TNF, che possono contribuire alla sensibilizzazione centrale [21].

## **Neuropatia delle piccole fibre**

La neuropatia delle piccole fibre è una malattia che colpisce le fibre A $\delta$  o C del sistema nervoso periferico con una distribuzione prossimale, distale o diffusa. Essa si manifesta tipicamente con dolore, disturbi sensoriali o disfunzione autonoma. Questo tipo di neuropatia può essere causata da un difetto nel metabolismo del glucosio, disregolazione immunitaria, sensibilità al glutine e celiachia, carenza vitaminica, esposizione a tossine, cancro e cause inspiegabili. Uno studio condotto da *Oaklander et al.* ha confrontato 27 pazienti con fibromialgia e 30 soggetti sani e ha scoperto che il 41% delle biopsie cutanee delle persone malate (rispetto al 3% delle biopsie di soggetti di controllo) erano diagnostiche per la neuropatia, suggerendo che alcuni pazienti con dolore cronico etichettato come fibromialgia hanno in realtà quest'ultima patologia, che può essere presente singolarmente oppure concomitante. Uno studio simile che ha indagato la densità delle fibre nervose epidermiche ha confrontato le biopsie cutanee di polpaccio e coscia in 41 pazienti fibromialgici e 47 soggetti di controllo. I loro risultati hanno dimostrato una densità delle fibre nervose epidermiche significativamente ridotta in entrambe le regioni anatomiche nel primo gruppo, il che suggerisce anche il ruolo della neuropatia delle piccole fibre nella patogenesi della sindrome fibromialgica. Questo studio è stato il primo a mostrare quantitativamente una riduzione dell'innervazione intraepidermica e delle fibre nervose mielinizzate, accompagnate da un'elevata soglia di sensibilità al freddo e al caldo, che indica una compromissione funzionale delle fibre A $\delta$  e C. Grayston et al. hanno esaminato 935 studi e trovato 8 studi che soddisfacevano i criteri di inclusione. I risultati hanno dimostrato che la prevalenza della neuropatia delle piccole fibre nella fibromialgia è del 49%. La valutazione della neuropatia consente una migliore classificazione della sindrome fibromialgica, con conseguente migliore utilizzo delle risorse e dei risultati. Il chiaro legame tra neuropatia delle piccole fibre e fibromialgia supporta la proposta di lunga data, ma trascurata, della seconda come sindrome



da dolore neuropatico. Al giorno d'oggi, la biopsia cutanea e la microscopia confocale corneale possono definire oggettivamente la presenza della patologia delle piccole fibre nervose nei soggetti con fibromialgia [19].

## **Sonno**

Sebbene l'associazione tra sonno di scarsa qualità e fibromialgia fosse nota da molti anni, si presumeva che l'interruzione del sonno fosse il risultato di un forte dolore. Il potenziale ruolo dell'interruzione del sonno come causa della fibromialgia non era stato apprezzato fino a quando *Moldofsky et al.* non hanno dimostrato per la prima volta che il disturbo del sonno indotto sperimentalmente porta all'insorgenza di mialgia e dolorabilità simili alla fibromialgia in individui sani. Tradizionalmente, i disturbi del sonno sono sempre stati considerati una conseguenza dei forti dolori e della depressione. Tuttavia, sia gli studi sperimentali che quelli epidemiologici suggeriscono che la disfunzione del sonno possa causare fibromialgia [27].

I disturbi del sonno sono molto comuni nei pazienti fibromialgici e interessano all'incirca il 90% di essi. Tra le manifestazioni più frequenti vi sono irrequietezza notturna, movimenti involontari delle gambe, frequenti risvegli e la percezione che il sonno sia leggero e non ristoratore, con affaticamento e rigidità al risveglio. I disturbi del sonno, di norma, sono correlati alla gravità del dolore e al numero di tender point. Diversi studi prospettici hanno trovato correlazioni tra la scarsa qualità del sonno e il peggioramento dei sintomi della fibromialgia. Un'analisi ha rilevato che una notte di sonno disturbato era quasi sempre associata ad un aumento del dolore, peggioramento delle funzioni fisiche e conseguenti disturbi dell'umore. In un altro studio, è stato dimostrato che una scarsa qualità del sonno aumenta l'effetto del dolore legato alla fatica. Uno studio prospettico ha scoperto che la durata e la qualità del sonno erano associate a depressione e affaticamento. In effetti, un sonno di scarsa qualità ha un effetto cumulativo sulla depressione. Il sonno è suddiviso in movimento rapido degli occhi (REM) e non REM (NREM). Quest'ultimo è ulteriormente suddiviso in quattro fasi: sonno leggero (fase 1), intermedio (fase 2) e ad onde lente (fasi 3 e 4). Circa il 25% del sonno viene trascorso in REM, il 50% nelle fasi 1 e 2 e il 20% nell'ultima, con solo il 5% circa trascorso in stato di veglia. Si ritiene che le fasi 3 e 4 siano essenziali per il recupero, poiché la frequenza cardiaca, la pressione sanguigna, l'attività simpatica, il consumo di glucosio cerebrale e i livelli di cortisolo diminuiscono mentre l'ormone della crescita viene rilasciato durante questa fase del sonno. La polisonnografia è un test multi-parametrico che misura l'attività delle onde cerebrali con l'elettroencefalografia, i movimenti oculari mediante l'elettrooculografia, il tono del muscolo sottomentoniero mediante l'elettromiografia e l'elettrocardiogramma durante il sonno, consentendo l'identificazione oggettiva dei patterns del sonno. La polisonnografia è stata utilizzata per studiare i disturbi del sonno nei pazienti con fibromialgia. Ciò che emerge è che la fase ad onde lente è ridotta nei pazienti con la sindrome rispetto agli individui sani; la sua durata è regolata in modo omeostatico per essere direttamente correlata con quella del precedente risveglio. La veglia prolungata estenderà la fase ad onde lente, mentre il pisolino diurno si traduce in un accorciamento della stessa. Quindi, è stato

suggerito che la diminuzione della durata della fase ad onde lente nella fibromialgia sia indicativa di una compromissione della spinta omeostatica. Un altro aspetto da considerare è quello dell' $\alpha$ -Intrusione, un termine che descrive il ritmo prominente della frequenza  $\alpha$  (7–12Hz) che è stato osservato nei pazienti con fibromialgia durante il sonno NREM. I ritmi  $\alpha$  nella regione occipitale sono associati alla veglia in individui sani; tuttavia, i ritmi  $\alpha$  nei pazienti con fibromialgia sono localizzati nell'area frontale del cervello. È stato ipotizzato che le  $\alpha$ -intrusioni rappresentino uno stato di eccitazione o di risveglio anomalo, dovuto alla sovrapposizione di queste ultime alle onde  $\delta$  della fase ad onde lente. Sono state osservate anche diminuzioni dei fusi del sonno di stadio 2, minore durata dei periodi di sonno di stadio 2 e un aumento della frequenza dei cambiamenti di stadio, con patterns più ciclici. Il significato di queste caratteristiche per la fisiopatologia della fibromialgia, però, non è stato ancora stabilito [27].

### **Fattori genetici**

La predisposizione genetica è un fattore molto importante, da non trascurare se vogliamo indagare la fisiopatologia della sindrome fibromialgica. È stato osservato che i meccanismi di ereditarietà dei geni legati al dolore possono contribuire fino al 50% nello sviluppo di patologie caratterizzate da dolore cronico, mostrando una certa correlazione tra essi e la risposta corporea al dolore. Ad oggi, sono stati individuati centinaia di geni potenzialmente rilevanti nella modulazione della sensibilità nocicettiva e il processo di analgesia. Anche se molti singoli polimorfismi nucleotidici sono stati considerati come potenziali candidati nella patogenesi della malattia, lo scarso numero di soggetti coinvolti negli studi non permette individuare in modo accurato e sicuro i geni responsabili. Un altro studio genomico ha rivelato un rischio aumentato di sviluppare la fibromialgia aumentato di 13.6 volte se si ha un grado di parentela di primo grado con la persona affetta, andando a rafforzare ulteriormente l'ipotesi genetica. La ricerca in questione ha evidenziato un collegamento tra i marker D17S2196 e D17S1294 sul cromosoma 17p11.2-q11.2; in questa regione sono stati scoperti due geni che potrebbero contribuire all'ereditarietà della sindrome: il gene trasportatore della serotonina e il recettore TRPV2. I polimorfismi del gene trasportatore della serotonina si era già scoperto fossero associati a condizioni di dolore cronico, come i disordini all'articolazione temporo-mandibolare. Per di più, un'alterazione nella ricaptazione della serotonina è associata ad una peggiore sintomatologia in patologie psicologiche, inclusa la depressione [10].

### **Fattori ambientali**

Oltre alla predisposizione genetica alla fibromialgia, l'ambiente può essere coinvolto nello sviluppo della malattia. In particolare, è stato scoperto che gli eventi della prima infanzia, inclusi traumi fisici e fattori di stress psicosociali, influenzano l'espressione genica e quindi contribuiscono alla sua insorgenza. L'evidenza che il trauma fisico influenza lo sviluppo della fibromialgia in età adulta deriva da studi in cui è stato valutato l'impatto delle esperienze di dolore nella prima infanzia: le esperienze precoci e infantili sono state associate a cambiamenti di lunga durata nei circuiti nocicettivi

e aumentano la sensibilità al dolore nell'organismo più anziano. Per esempio, è stato dimostrato che gli eventi avversi durante la vita neonatale e infantile, come la nascita prematura, l'abuso fisico e sessuale, possono contribuire all'alterazione della soglia del dolore in età adulta e allo sviluppo dell'insorgenza della malattia. Come risultato di eventi di stress, potrebbe insorgere una compromissione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, con conseguente risposta inefficiente allo stress e maggiore sensibilità al dolore e alla fatica. In età adulta, è stato dimostrato che fattori di stress fisici ripetuti sono coinvolti nello sviluppo di sindromi caratterizzate da dolore cronico diffuso, in particolare dovute ad attività come sollevamento di carichi pesanti, movimenti ripetitivi o accovacciamenti protratti per lunghi periodi di tempo. Dalle ricerche sui fattori ambientali scatenanti della fibromialgia, emerge che i fattori di stress psicologici e sociali sembrano rappresentare i più forti predittori della malattia, tra cui annoveriamo lo stress cronico e i traumi emotivi (in particolare, nelle donne, le aggressioni e gli abusi fisici sono particolarmente associati alla diagnosi della malattia). Altre condizioni ambientali recentemente scoperte che influenzano la fibromialgia sono il maltrattamento infantile, come l'incuria, l'abuso emotivo e il PTSD (Disturbo da Stress Post-Traumatico). I livelli concomitanti di depressione e ansia erano significativamente più alti tra questi pazienti. È stata anche dimostrata un'associazione temporale bidirezionale tra depressione e fibromialgia, con un aumento del rischio di svilupparsi in modo vicendevole. A sostegno di questa connessione, nei pazienti affetti da fibromialgia sono state osservate alterazioni della morfometria della materia grigia e bianca, tra cui la corteccia orbito-frontale mediale e il cervelletto, con il volume della materia grigia direttamente associato alla gravità della depressione e dell'iperalgia. Questa scoperta suggerisce un potenziale meccanismo patofisiologico condiviso alla base di entrambe le patologie. Gli eventi di vita stressanti nei pazienti affetti da fibromialgia persistono anche nonostante culture diverse, dimostrando la solidità tra diverse culture dell'associazione tra diagnosi della malattia in età adulta, maltrattamenti infantili auto-riferiti ed esperienze traumatiche. I processi fisiologici che mediano la connessione tra lo stress vissuto e lo sviluppo della malattia sono ancora sconosciuti. Si può ipotizzare che i fattori ambientali, in particolare lo stress cronico e le esperienze traumatiche, influenzino le risposte neurofisiologiche attraverso l'alterazione dell'espressione genica, interferendo a loro volta con la percezione del dolore periferico e centrale [10].

## **Epigenetica**

Precedenti studi hanno dimostrato che le prime esperienze di vita e i fattori ambientali in generale potrebbero modulare la funzione del genoma e il fenotipo attraverso meccanismi epigenetici, senza alterare la sequenza del DNA. I principali meccanismi epigenetici, a supporto dell'interazione gene-ambiente, sono la metilazione del DNA, le modificazioni dell'istone covalente e i miRNAs. È stato osservato che i meccanismi epigenetici svolgono un ruolo importante come mediatori di cambiamenti a lungo termine nel sistema nervoso centrale e periferico nelle situazioni di dolore cronico. Le componenti ambientali osservate nella patogenesi della fibromialgia evidenziano un possibile ruolo dell'interazione gene-ambiente nello sviluppo di questa condizione. In particolare, i cambiamenti

nello stato di metilazione, le modifiche degli istoni e l'espressione dei miRNAs nelle regioni associate al dolore sembrano verificarsi in presenza di infiammazione periferica e lesioni nervose. Essendo il dolore cronico uno dei principali sintomi della fibromialgia, la conoscenza di come i geni correlati al dolore e l'interazione con l'ambiente possono far luce sul meccanismo eziologico alla base di questa condizione [10].

### **Tessuto connettivo e fascia**

Uno dei tratti distintivi del tessuto connettivo, inclusa la fascia, è la sua mutabilità e rimodellamento in risposta allo stress meccanico. Tuttavia, in determinate condizioni, uno stress meccanico eccessivo, l'infiammazione o l'immobilità, possono provocare un'eccessiva e disorganizzata deposizione di collagene e matrice, con conseguente insorgenza di fibrosi e aderenze. Quando *Stockman* esaminò gli studi sulla biopsia muscolare di pazienti con "reumatismi cronici" nel 1904, riscontrò la presenza di iperplasia infiammatoria del tessuto connettivo. Nello specifico descrisse una sezione di perimisio infiammato che all'osservazione tramite microscopio ottico si presentava come un "tessuto fibroso proliferato ed edematoso con una matrice amorfa", portandolo a concludere che i cambiamenti patologici essenziali nel reumatismo cronico sono confinati al tessuto fibroso bianco. Tuttavia, *Collins* ha successivamente esaminato le illustrazioni pubblicate da *Stockman*, notando scarse variazioni nella struttura del tessuto fibroso rispetto a quelle che si possono incontrare normalmente in diverse situazioni nel corpo umano. Sebbene non siano state riscontrate anomalie coerenti né a livello sovrastrutturale né strutturale delle cellule muscolari utilizzando tecniche standard, due recenti studi che utilizzano tecniche di colorazione immunoistochimica specializzate focalizzate sul tessuto connettivo intramuscolare hanno scoperto alcune anomalie intriganti. *Spaeth et al.* descrivono un aumento del collagene IV che circonda i muscoli dei pazienti con fibromialgia. Confrontando le biopsie muscolari immunocolorate di 25 pazienti con fibromialgia e 26 controlli sani, hanno descritto un lieve, ma significativo aumento del collagene che circonda le cellule muscolari dei pazienti con fibromialgia. *Ruster et al.* hanno anche trovato un aumento dei livelli di collagene nell'endomysio nei muscoli della fibromialgia e inoltre descrivono prove di infiammazione dell'endomysio e danno tissutale [28].

### L'ormone della crescita (GH)

Diversi studi propongono che la disfunzione fasciale nella fibromialgia potrebbe essere causata da una tensione cronica nella fascia e da una ridotta risposta di guarigione fasciale a causa di un'inadeguata stimolazione dell'ormone della crescita. Il dominio simpatico cronico del sistema nervoso può anche promuovere la tensione cronica nel sistema fasciale. L'ormone della crescita viene secreto principalmente durante il sonno profondo e dopo l'esercizio ed è responsabile della regolazione della guarigione e del mantenimento dei tessuti. Quasi il 70% della secrezione totale di GH si verifica durante la notte e la secrezione di GH non si verificherà se lo stadio del sonno III o IV viene impedito dal risveglio del soggetto. È stata osservata e documentata una ridotta secrezione di

GH nell'arco delle 24 ore nei soggetti fibromialgici, maggiormente marcata durante la notte, quando il GH secreto dai pazienti era molto inferiore rispetto ai controlli sani. Più del 90% dei pazienti con fibromialgia ha una risposta all'esercizio inadeguata da parte del GH e circa un terzo di essi ha livelli di IGF-1 circolante significativamente bassi. La sostituzione dell'ormone della crescita umano nei pazienti affetti da FM ha portato a un significativo miglioramento dei sintomi e alla riduzione dei tender points. La disfunzione fasciale e l'infiammazione possono quindi portare al dolore diffuso e alla sensibilizzazione centrale osservati nella fibromialgia [28].

### **Metabolismo e microbioma**

Negli ultimi anni si è cercato di indagare l'esistenza di una correlazione tra problematiche relative al microbioma e al metabolismo corporeo e l'insorgenza della fibromialgia. Alcuni studi si sono soffermati sull'analizzare il ruolo dell'*Helicobacter pylori* nella sintomatologia della malattia, senza fornire risultati significativi, anche se i pazienti sottoposti a terapia antibiotica mirata contro questo batterio hanno riportato un miglioramento del punteggio dolorifico. Per quanto riguarda l'alterazione del microbiota, non vi sono analisi esaustive a riguardo, in quanto i farmaci usati per condurle potrebbero aver inficiato i risultati ottenuti. Diverse variazioni per quanto riguarda i markers metabolomici sono state osservate, ma andrebbero approfondite ulteriormente. *Goebel et al.* suggeriscono la presenza di un'aumentata permeabilità intestinale nei pazienti con fibromialgia, mentre *Pimentel et al.* propongono l'esistenza di un legame tra l'eccessiva flora batterica intestinale e la sintomatologia della malattia. In entrambi i casi, la questione andrebbe indagata ulteriormente con studi più meticolosi e rigorosi. Possiamo concludere che la dimensione riguardante il microbioma e il metabolismo è ancora poco esplorata ad oggi e sono necessarie ulteriori verifiche, anche se una correlazione può effettivamente esistere [29].

### **Fattori nutrizionali**

Diverse carenze vitaminiche sono state collegate alla presenza di dolore cronico diffuso. Tuttavia, non sembrano esserci conclusioni definitive in merito all'assunzione di integratori multivitaminici. Il ruolo della vitamina D è stato discusso nella letteratura più recente, poiché ha effetti significativi sull'osso, sul tessuto neurale e sulla crescita e differenziazione muscolare. Inoltre, esiste un legame tra la disfunzione paratiroidea (l'ormone paratiroideo regola l'attivazione della vitamina D nella sua forma attiva) e la fibromialgia, a causa di due fattori significativi presenti in entrambe le patologie: l'iperattivazione del sistema simpatico e l'attività del progesterone. Soprattutto quest'ultimo, potrebbe aiutare a spiegare perché le donne sono più inclini alla fibromialgia. Tuttavia, i dati clinici forniti dai molteplici studi prospettici e trasversali che valutano i livelli ematici di vitamina D e la gravità dei sintomi hanno prodotto solo risultati controversi e inconcludenti. Anche la carenza di tiamina (vitamina B1) è stata collegata a dolore cronico diffuso e fibromialgia. Costantini et al. hanno trattato dei pazienti con fibromialgia (tutte donne) con tiamina orale ad alte dosi (600-1800 mg/giorno). Dopo 20 giorni di trattamento, hanno avuto significativi miglioramenti sintomatici. I loro livelli ematici di

tiamina erano entro limiti normali inizialmente, ma in seguito alla somministrazione andarono oltre la norma. Gli autori hanno concluso che nonostante i livelli normali, i pazienti con fibromialgia possono manifestare sintomi a causa di una disfunzione del trasporto intracellulare di tiamina, sebbene non possano speculare sul meccanismo d'azione. È stata anche esplorata un'associazione tra fibromialgia e vitamina B12 e carenza di folati. Precedenti ricerche hanno dimostrato che l'ipometilazione è presente nelle cellule immunitarie che codificano il DNA nei pazienti con sindrome da stanchezza cronica e fibromialgia. La vitamina B12 e il folato sono cofattori intracellulari fondamentali per gli enzimi responsabili della fornitura di gruppi metilici. In un'indagine trasversale su 38 pazienti affetti da fibromialgia, trattati con iniezioni di vitamina B12 e supplementi di folato orale, quelli che hanno avuto migliori risultati riguardo la sintomatologia, hanno utilizzato dosi più elevate di folato orale. Altre vitamine e minerali sono stati studiati per le loro proprietà antiossidanti. È stato dimostrato che livelli significativi di specie reattive dell'ossigeno causano stress ossidativo, innescando l'infiammazione tissutale locale tipica di patologie reumatiche come anche la fibromialgia. Nello specifico sono state studiate le vitamine A, C, E ed il magnesio; gli studi, però, sono pochi e i loro risultati controversi [16].

### **Tiroide**

Diversi studi hanno riportato che problematiche autoimmuni alla tiroide ed elevati livelli di autoanticorpi ad essa legati possono spesso essere associati alla fibromialgia e al dolore cronico generalizzato. Sono stati investigati i segni clinici e la depressione che insorgono in seguito alla presenza della sindrome fibromialgica in relazione alla presenza di autoanticorpi tiroidei. Rispetto ai gruppi di controllo, comprendenti solo soggetti sani, il riscontro della positività agli autoanticorpi è molto più comune nei pazienti fibromialgici, mentre la frequenza con cui sono riscontrati i segni clinici tipici dello stato post-menopausale è più elevata nei soggetti patologici con problematiche tiroidee. Comunque, non vi sono delle differenze significative per quanto riguarda la severità dei sintomi e la prevalenza della depressione [30].

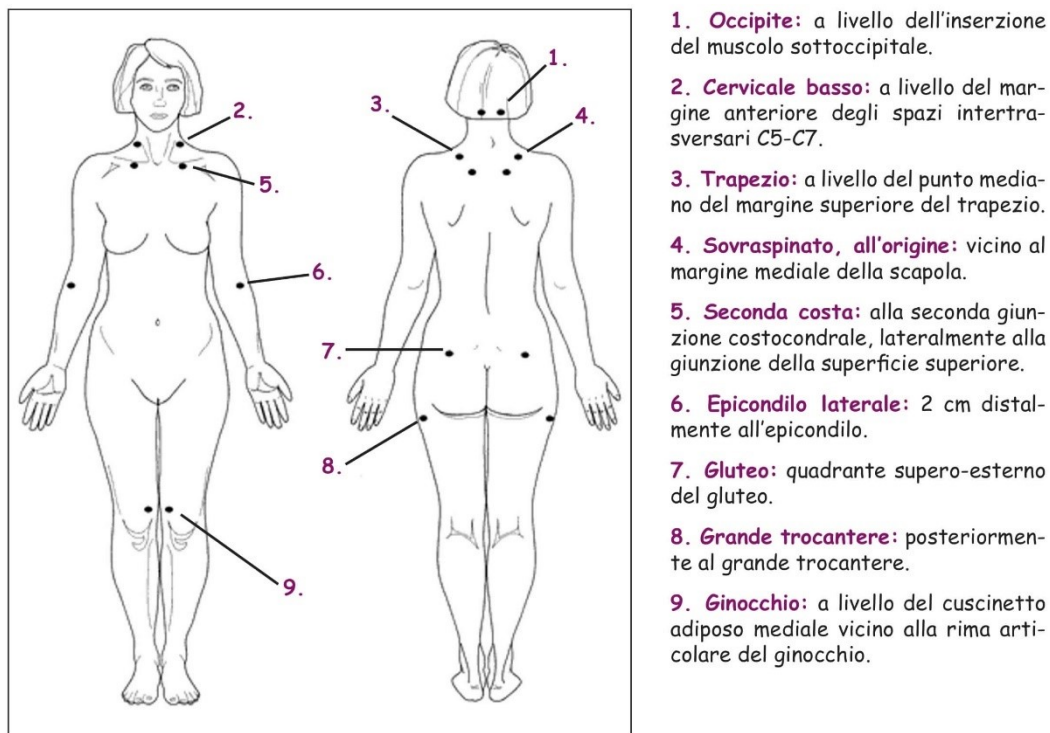
### **Infezioni**

Le infezioni sembrano contribuire e accelerare lo sviluppo della fibromialgia. Alcune infezioni tra cui il virus dell'epatite C, l'HIV e la malattia di Lyme sono state temporaneamente associate allo sviluppo di questa sindrome [31]. Anche virus come il Cosackie B, il Parvovirus e batteri come la *Borrelia* potrebbero essere coinvolti nella eziopatogenesi della malattia [18]. Non sono disponibili prove che dimostrino l'utilità del trattamento antibiotico o antivirale nella gestione della fibromialgia. Esistono alcune prove del possibile ruolo delle vaccinazioni nell'innescare lo sviluppo della fibromialgia e delle sindromi correlate; tuttavia, questa associazione resta da stabilire [32].

## CRITERI DIAGNOSTICI

In letteratura esiste ancora oggi una notevole controversia riguardante la valutazione e la diagnosi della fibromialgia. Nonostante i progressi nella comprensione del processo fisiopatologico, la sindrome rimane non diagnosticata in circa il 75% delle persone affette da questa condizione.

Il primo tentativo di definire dei criteri di classificazione standardizzati risale al 1990 e si basa su diversi studi condotti in contesti clinici e accademici, in particolare in 16 centri universitari suddivisi tra Stati Uniti e Canada. L'*American College of Rheumatology* (ACR) pubblica quindi i primi criteri diagnostici, dai quali emerge che occorre la contemporanea presenza di due determinate condizioni: 1) storia di dolore diffuso da almeno 3 mesi; il dolore viene definito diffuso se è presente al lato sinistro e al lato destro del corpo, al di sopra e al di sotto della vita e in almeno una sede del rachide (cervicale, dorsale o lombo-sacrale); 2) almeno 11 dei 18 tender points prestabiliti devono essere dolenti ad una pressione standard di 4 Kg [33].



**Figura 2.** Mappa corporea con i tender points relativi alla fibromialgia [54].

Da allora sono stati proposti diversi metodi alternativi di diagnosi. In generale, la maggior parte dei ricercatori concorda sulla necessità di valutare più domini nella fibromialgia, tra cui dolore, sonno, umore, stato funzionale, affaticamento, problemi di concentrazione/memoria e rigidità. Successivamente, nel 2010, il conteggio dei tender point è stato abbandonato e l'*American College of Rheumatology* (ACR) ha suggerito criteri diagnostici preliminari che consideravano il numero di regioni corporee dolorose valutando la presenza e la gravità dell'affaticamento, la difficoltà cognitiva, il sonno non ristoratore e l'entità dei sintomi somatici. I criteri diagnostici non si basano su test di

laboratorio o radiologici ma su una scala di gravità dei sintomi (SSS) da 0 a 12 utilizzata per quantificare la loro gravità. Inoltre, è stato proposto di combinare l'SSS con il Widespread Pain Index (WPI) in una scala avente un punteggio che va da 0 a 31. Con una specificità del 96,6% e una sensibilità del 91,8%, un punteggio  $\geq 13$  è stato in grado di classificare correttamente il 93% dei pazienti identificati come affetti da fibromialgia sulla base dei criteri del 1990. Inoltre, i criteri ACR 2010 sono risultati più sensibili rispetto ai criteri ACR 1990, consentendo di identificare correttamente i soggetti sotto-diagnosticati e offrendo un'opportunità di trattamento a coloro che non erano stati precedentemente trattati. Nel 2013, alcuni medici negli Stati Uniti hanno sviluppato criteri diagnostici alternativi che includono più localizzazioni del dolore e una gamma di sintomi maggiore rispetto all'ACR 2010. L'indagine è stata progettata proponendo un questionario per l'automonitoraggio, composto da 28 aree della localizzazione del dolore e da 10 elementi relativi alla sintomatologia (*Symptoms Impact Questionnaire* SIQ). Tuttavia, rispetto ai criteri del 2010, questi ultimi non hanno contribuito in modo significativo a differenziare i comuni disturbi del dolore cronico dalla fibromialgia. Nel 2015, la visione dei criteri diagnostici è stata modificata dall'ACR, fornendo l'approvazione solo per i criteri di classificazione e non per quelli diagnostici, sottolineando che sono due aspetti molto diversi. Secondo alcuni autori, infatti, i termini “diagnosi” e “criteri di classificazione” sono da considerarsi concetti qualitativamente distinti. Nel 2016, sulla base di un criterio di dolore generalizzato e di dati di utilizzo clinico, è stata sviluppata una nuova revisione dei criteri del 2010/2011, includendo le seguenti condizioni da rispettare: 1) dolore generalizzato, definito come dolore presente in almeno 4 regioni su 5; 2) sintomi presenti ad un livello simile da almeno tre mesi; 3) un WPI  $\geq 7$  e SSS  $\geq 5$  o WPI di 4-6 e SSS  $\geq 9$ ; 4) una diagnosi di fibromialgia è valida indipendentemente da altre diagnosi. Per questo motivo, la presenza di altre malattie clinicamente importanti non esclude la sindrome in questione [33].

SCALA DI GRAVITÀ DEI SINTOMI				
Per ciascuno dei seguenti sintomi indicare il grado di gravità durante l'ultima settimana utilizzando le seguenti scale (il punteggio va da 0 a 12):				
1. Nessun problema				
2. Problemi lievi, generalmente moderati o intermittenti				
3. Problemi moderati, considerevoli, spesso presenti e/o a moderata intensità				
4. Problemi gravi, penetranti, continui, che compromettono la qualità della vita				
	0-Nessun problema	1-Problema lieve	2-Problema moderato	3-Problema grave
Affaticabilità	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Svegliarsi non riposati	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Difficoltà a pensare o a concentrarsi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Negli ultimi 6 mesi ha avuto uno o più sintomi dei seguenti:				
	0-NO	1-SÌ		
Mal di testa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Sintomi depressivi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Dolori o crampi addominali	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
I sintomi da lei indicati si sono manifestati a una simile intensità negli ultimi 3 mesi?				SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
Ha qualche altra malattia che potrebbe spiegare i sintomi indicati sopra?				SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>

**Figura 3.** Scala della gravità dei sintomi



## MANIFESTAZIONI CLINICHE

Il quadro clinico della fibromialgia è decisamente vario ed è caratterizzato da una sintomatologia che può essere considerata aspecifica. Ragion per cui, come discusso nel capitolo precedente, la diagnosi di questo disturbo si rivela complicata e non ancora infallibile, dato che molti degli aspetti che la contraddistinguono possono sovrapporsi con altre malattie esistenti. Di seguito verranno elencate tutte le manifestazioni cliniche della sindrome in questione, partendo dagli aspetti più frequenti sino ad arrivare a quelli più secondari.

### Dolore

Nel 95% dei casi il paziente riferisce un dolore continuo e diffuso sia al tronco sia agli arti, che talora, all'inizio, può interessare una sola regione, come le spalle, la regione cervicale o quella lombare. Di norma viene classificato seguendo i criteri dell'American College of Rheumatology, come già descritto in precedenza. Il dolore è esacerbato da stimoli ambientali (aria condizionata, umidità) e psicologici e dall'affaticamento. Viene descritto dal paziente in maniera molto varia, come sensazione di bruciore, rigidità, tensione, come un crampo, un taglio, una scossa, una pugnalata, una bruciatura o la sensazione di essere contuso dappertutto. Causa disabilità al paziente, che, per diminuirne l'intensità, riduce le attività fisiche, quotidiane e lavorative, in casi estremi arrivando a provocare la completa immobilità del malato, il quale resta tutto il giorno seduto o a letto. L'intensità del dolore dei pazienti fibromialgici è risultata superiore a quella dei pazienti con Artrite Reumatoide e più disabilitante rispetto alle altre malattie reumatiche, in quanto si accompagna a maggiore disagio psicologico. Il paziente descrive il dolore con espressioni del tipo "Mi fa male dappertutto", oppure "Ovunque mi si tocchi, sento male" [34].

### Rigidità

Il dolore si accompagna molto frequentemente a *rigidità* (84-91%), in genere inferiore a 1 ora, generalizzata o localizzata al tronco, che si presenta soprattutto al risveglio (*rigidità mattutina*) o in seguito al mantenimento prolungato della stessa posizione, ma anche la sera dopo una giornata lavorativa [34].

### Affaticamento e astenia

Entrambi sono sintomi riferiti dalla quasi totalità dei pazienti, che spesso possono divenire predominanti ed essere percepiti come prevalenti rispetto alla sintomatologia dolorosa. La ridotta resistenza alla fatica, la stanchezza e la debolezza possono aggravarsi fino all'estrema difficoltà a svolgere qualsiasi movimento (pazienti allettati). Le conseguenze rilevanti sono la forte difficoltà a compiere le normali attività quotidiane, ma interessano anche le sfere intellettuale, affettiva e psicologica. L'astenia dei pazienti con FM è identica a quella riscontrabile in una patologia denominata "sindrome da affaticamento cronico", finora ritenuta una diversa entità. In realtà le due sindromi spesso si sovrappongono e può essere impossibile distinguerle [34].

### Disturbi del sonno

Sono costanti nei pazienti fibromialgici e comportano l'accentuazione, al momento del risveglio, del dolore e dell'astenia. Oltre alla difficoltà all'addormentamento, il paziente ha un sonno turbato da frequenti risvegli notturni e non ristoratore, per alterazioni del sonno non-REM, in particolare della fase del sonno profondo, nella quale i muscoli si rilassano e recuperano la stanchezza accumulata durante il giorno. All'elettroencefalogramma si riscontra un pattern d'intrusione di onde alfa su ritmo delta, corrispondente al fatto che, non appena viene raggiunto il sonno profondo, avviene un brusco ritorno al sonno superficiale [34].

### Disturbi dell'umore

Disturbi quali ansia e depressione, ma anche ipocondria e attacchi di panico, sono presenti nel 60% dei pazienti con fibromialgia. La loro presenza ha indotto a interpretare la malattia come psicosomatica ma, in realtà, soltanto il 25-30% dei pazienti è realmente depresso [34].

### Profilo psicologico

È descritta una *personalità fibromialgica*, caratterizzata da alcuni tratti come perfezionismo, necessità di ordine e pianificazione, pulizia eccessiva, difficoltà a rilassarsi, ipercontrollo della rabbia, bassa autostima, tendenza all'ipocondria, scarse capacità adattive, tendenza ad adottare il ruolo del malato, pessimismo. Tuttavia, non è agevole differenziare quali tra questi tratti possano considerarsi primari, pre-morbosi e favorevoli all'insorgenza della malattia, e quali secondari alla presenza dei sintomi [34].

### Cefalea

La *cefalea*, soprattutto nucale, muscolotensiva, ma anche temporale, sovraorbitaria, mascellare o mandibolare, oppure l'emicrania sono comuni nel paziente fibromialgico. A volte il mal di testa è diffuso a tutto il cuoio capelluto, il cui semplice sfioramento riaccutizza in maniera drammatica il dolore [34].

### Disturbi della percezione

Costanti sono i *disturbi della percezione*, quali *parestesie* a distribuzione non metamerica, sotto forma di formicolii diffusi a tutto il corpo o limitati a un emisoma o agli arti, sensazione di punture di aghi, d'intorpidimento o di "addormentamento" di un arto, sensazioni anomale di freddo o di caldo intenso diffuse a tutto il corpo o agli arti. I disturbi della percezione si manifestano anche come *sensazione di gonfiore* soprattutto alle mani e ai piedi, più spesso mattutina. Talora concomita un'alterata attività vasomotoria, che può aumentare tale disturbo e determinare *arrossamento delle mani* o *vasospasmo da freddo* sino a un vero e proprio *fenomeno di Raynaud* [34].

### Altre manifestazioni cliniche

Sintomi comuni sono pure le *alterazioni dell'equilibrio*, che si manifestano in genere come senso d'instabilità e di sbandamento, ma anche come vere e proprie vertigini.

Nel 60% dei malati è presente la *sindrome del colon irritabile*, la cosiddetta “colite spastica”: alternanza di stipsi e diarrea, con dolori addominali e meteorismo.

Il *dolore alla gabbia toracica*, specialmente se accompagnato da *tachicardia con cardiopalmo*, è causa di notevole ansia e di frequenti visite al Pronto Soccorso.

Sono presenti e cause di malessere anche *sintomi cognitivi* quali *confusione mentale*, *difficoltà a concentrarsi*, *perdita della memoria a breve termine* (fibro-fog, cioè “annebbiamento fibromialgico”), *sensazione di testa vuota*.

È presente *contrattura muscolare* generalizzata o localizzata. Quest'ultima comporta la formazione dei cosiddetti *noduli fibrositici*, rotondeggianti o cordoniformi, di consistenza aumentata, dolorabili alla pressione, ai quali non viene più data la rilevanza di un tempo.

Agli arti inferiori sono spesso presenti *crampi* e talora la cosiddetta *sindrome delle gambe senza riposo*, consistente in movimenti incontrollati delle gambe soprattutto a riposo, nelle ore serali e notturne [34].

## TRATTAMENTO

Considerando il fatto che la fibromialgia è una patologia estremamente complessa, il trattamento viene costruito grazie al lavoro di un'equipè multidisciplinare, con lo scopo di renderlo individuale e personalizzato, integrando trattamenti farmacologici e non. Il programma terapeutico deve prevedere l'azione combinata del reumatologo, del fisiatra, dello psicologo, del fisioterapista, del medico di medicina generale, dell'infermiere, del paziente fibromialgico (che è la figura centrale del programma) e della famiglia di quest'ultimo.

### Educazione

È ormai risaputo come l'educazione e l'istruzione della persona che intraprende un percorso riabilitativo siano elementi cardine del processo di presa in carico e di trattamento della patologia. Vi sono riscontri all'interno della letteratura di come il processo educativo sia un intervento efficace, soprattutto se iniziato sin dalle prime fasi [35][36]. L'aggiunta dell'educazione al dolore ad un trattamento multimodale, che include anche l'esercizio terapeutico, può portare ad un miglioramento della funzionalità fisica, ad una riduzione dei sintomi legati al dolore, all'ansia e alla depressione nel soggetto fibromialgico [37].

### Esercizio terapeutico

Le indicazioni internazionali per il trattamento della fibromialgia sottolineano la fondamentale importanza di svolgere attività fisica adattata, in combinazione con l'educazione del paziente [38]. L'esercizio fisico risulta fondamentale per interrompere quel ciclo nel quale i soggetti patologici si trovano, ovvero l'immobilità data dal dolore e dalla paura del movimento, e tutto ciò che ne deriva [39][40]. Lo svolgimento di attività per la forza, per l'equilibrio, allenamento aerobico e stretching sono tutte strategie efficaci per ridurre il dolore e migliorare diversi aspetti legati alla qualità della vita dei soggetti [38][41][42][43].

### Terapia manuale

L'utilizzo di diverse tecniche di massoterapia, linfodrenaggio, terapie di rilascio miofasciale e mobilizzazione neurodinamica sono tutti strumenti che potrebbero avere un effetto migliorativo sulla sintomatologia dei pazienti nel primo periodo di trattamento. È importante sottolineare il fatto che queste modalità riabilitative sono da considerarsi complementari e sarebbe preferibile abbinarle con esercizi terapeutici, in modo tale da ottenere i maggiori benefici [44][45].

### Terapie fisiche

Dall'analisi della letteratura emerge che la TENS è il migliore strumento in grado di supportare la terapia analgesica, in quanto agisce sui recettori oppioidi-delta. Non è comunque sufficiente ad apportare miglioramenti significativi se utilizzata singolarmente [46]. L'utilizzo di laser, campi magnetici, stimolazione magnetica transcranica e chiropratica non sono raccomandate [47].

### Trattamento farmacologico

Il trattamento farmacologico della fibromialgia è complesso e soprattutto sintomatico, non essendo chiara l'eziologia della malattia. Data la varietà dei sintomi, i farmaci sono numerosi. Quelli usati per il trattamento standard e che hanno una qualche efficacia, sono gli antidepressivi triciclici (in particolare amitriptilina), gli inibitori del reuptake della serotonina e della noradrenalina (duloxetina e milnacipran), gli inibitori selettivi del reuptake della serotonina (fluoxetina e citalopram) e gli anticonvulsivanti (pregabalin e gabapentin). I farmaci ansiolitici e ipnotici, gli antinfiammatori non steroidei, gli oppioidi minori (tramadolo) hanno efficacia scarsa o nulla sui sintomi. Nel complesso, la terapia farmacologica ha efficacia limitata: riduce il dolore del 30% nella metà dei pazienti e del 50% in un terzo di essi. Tali benefici, peraltro, non si traducono in un miglioramento della disabilità o della qualità di vita. Nonostante il trattamento, la percezione della salute fisica resta, nel paziente fibromialgico, significativamente inferiore rispetto alla popolazione generale [34].

# IDROCHINESI

## Introduzione

L'uso dell'acqua in ottica riabilitativa è iniziato parecchi secoli fa ed è diventato sempre più popolare in quanto permette di facilitare l'esecuzione degli esercizi terapeutici. Le esclusive proprietà dell'ambiente acquatico forniscono ai terapisti delle opportunità di trattamento che sarebbero difficili o addirittura impossibili da attuare sulla terra ferma. Con l'impiego di ausili di galleggiamento e variando la profondità di immersione, l'operatore sanitario può cambiare la posizione del paziente a suo piacimento e controllare la quantità di peso da sostenere, in modo tale da rendere l'esercizio il più efficace e personalizzato possibile. L'idrokinesi è stata utilizzata con successo per una grande varietà di categorie di pazienti con problematiche ortopediche, neurologiche e cardiopolmonari [48].

## Definizione

Il termine **idrochinesi** o **esercizio fisico in acqua** si riferisce all'uso dell'acqua (in piscine o vasche riabilitative, caratterizzate da profondità differenti) che facilita l'applicazione di vari interventi terapeutici stabiliti: stretching, potenziamento muscolare, mobilizzazione articolare, allenamento dell'equilibrio, training deambulatorio e potenziamento della resistenza aerobica e anaerobica [48].

## Scopi e indicazioni

Il fine specifico dell'esercizio fisico in acqua è di facilitare il recupero funzionale, fornendo un ambiente che aumenta la capacità del paziente e quella dell'operatore di compiere varie azioni terapeutiche. Può essere usato per conseguire i seguenti obiettivi specifici:

- Facilitare gli esercizi per il range di movimento (ROM);
- Avviare l'allenamento della resistenza aerobica e anaerobica;
- Facilitare attività in cui è previsto che si reggano pesi;
- Potenziare le prestazioni offerte dalle tecniche manuali;
- Fornire al paziente la possibilità di muoversi tridimensionalmente;
- Facilitare l'esercizio cardiovascolare;
- Avviare alla riproduzione dell'attività funzionale;
- Minimizzare il rischio di lesioni o la comparsa di complicanze;
- Incrementare il rilassamento del paziente [48].

## Precauzioni

La maggior parte dei pazienti ben tollera l'esercizio fisico in acqua, ma l'operatore sanitario è tenuto a considerare diversi aspetti di natura fisiologica e psicologica che possono influenzare i vari trattamenti.

### Paura dell'acqua

La paura dell'acqua potrebbe limitare l'efficacia di qualsiasi attività di immersione. I pazienti che hanno timore presentano spesso un'esacerbazione dei sintomi durante e dopo l'immersione, a causa della tensione muscolare, della risposta allo stress e dell'inadeguatezza dell'esercizio. Spesso tali pazienti hanno bisogno di un periodo di orientamento, programmato in modo da fornire loro istruzioni in merito agli effetti dell'immersione sull'equilibrio, sul controllo del corpo immerso e sul corretto uso degli ausili di galleggiamento [48].

### Disturbi neurologici

I pazienti atassici possono provare una maggiore difficoltà di controllo dei movimenti finalizzati ad uno scopo. Una temperatura dell'acqua superiore ai 33°C, inoltre, può andare ad influire sulla condizione dei soggetti affetti da sclerosi multipla in quanto la sensibilità al calore è un problema importante. L'aumento della condizione termica personale dovuta alle condizioni ambientali e all'esercizio stesso causa un'esacerbazione dei sintomi, sia autonomici (termoregolazione e funzione cardiovascolare) che motori (affaticamento) [49]. I pazienti affetti da epilessia controllata necessitano di un monitoraggio stretto durante il trattamento in acqua e devono aver assunto regolarmente la terapia farmacologica [48].

### Disturbi respiratori

L'immersione in acqua può influenzare negativamente la respirazione di un paziente con un disturbo respiratorio. L'espansione polmonare tende a essere inibita per la pressione idrostatica esercitata contro la parete toracica. Inoltre, l'aumento della circolazione nella cavità toracica può inficiare ulteriormente sull'espansione polmonare, in quanto l'elevata quantità di sangue che fluisce verso il centro del corpo è un elemento comprimente che si somma alla pressione esterna già presente. La captazione massima di ossigeno è più bassa durante la maggior parte degli esercizi quando sono svolti in acqua rispetto che sul terreno [48].

### Disfunzione cardiaca

I pazienti affetti da angina, anomalie della pressione arteriosa, cardiopatia o compromissione dei meccanismi della pompa richiedono un monitoraggio stretto [48].

### Piccole ferite aperte e cicatrici

Le piccole ferite aperte e le tracheotomie possono essere protette con bendaggi che resistono all'acqua. I pazienti con cateteri vascolari, cateteri di Hickman ed altri cateteri aperti hanno bisogno di dispositivi appropriati di chiusura e fissaggio. Bisognerebbe prendere precauzioni anche con i pazienti che hanno sonde gastriche e cateteri sovrapubici. Nell'esercizio in acqua è essenziale l'osservazione per le possibili reazioni avverse che possono verificarsi [48].

## Controindicazioni

Le controindicazioni comprendono qualsiasi situazione che crea la possibilità di effetti secondari indesiderati per il paziente o per l'ambiente acquatico. Nel peggiore dei casi, l'esercizio fisico in acqua può anche portare alla morte della persona, soprattutto se si sottovalutano certi aspetti o se ne sopravvalutano altri. I fattori a cui dover sempre prestare particolare attenzione sono i seguenti:

- Scompenso cardiaco incipiente e angina instabile
- Disfunzione respiratoria con capacità vitale inferiore a 1 litro;
- Malattie vascolari periferiche gravi;
- Pericolo di sanguinamento o emorragia;
- Malattie renali gravi;
- Ferite aperte senza medicazione occlusiva e dermatomicosi;
- Mestruazioni senza protezione interna;
- Infezioni connesse con l'acqua o con l'aria;
- Crisi epilettiche non controllate nell'ultimo anno [48].

## Proprietà dell'acqua

Le peculiari proprietà dell'acqua e dell'immersione in essa hanno profonde implicazioni pratiche e psicologiche, che si ripercuotono sull'esecuzione degli esercizi terapeutici. Conoscere le caratteristiche statiche e dinamiche di questo fluido e capire le ripercussioni che hanno sul corpo umano è doveroso da parte del terapista.

### Proprietà fisiche

La **spinta di galleggiamento** è una forza diretta verso l'alto che agisce in senso contrario a quella di gravità. Essa fornisce al paziente una sensazione di relativa assenza di peso e di mancanza di carico articolare. Fornisce inoltre una resistenza al movimento, quando effettuato in direzione opposta a quella della spinta. La quantità d'aria contenuta nei polmoni e la composizione corporea del soggetto influenzerà la spinta di galleggiamento, che saranno maggiori rispettivamente a polmoni pieni d'aria e ad alte percentuali di massa corporea.

La **pressione idrostatica** è la pressione esercitata dall'acqua sugli oggetti immersi. Un aumento della stessa riduce l'effusione, favorisce il ritorno venoso, induce bradicardia e centralizza il flusso ematico periferico. Aumenta con l'aumentare della profondità di immersione della persona.

La **viscosità** è l'attrito che si manifesta tra molecole di liquido e che provoca la resistenza al flusso. Aumentando la velocità di movimento di un segmento corporeo e l'area della sua superficie in acqua aumenta anche la resistenza offerta dalla stessa.



La **tensione superficiale** è quel fenomeno per il quale la superficie di un liquido agisce come una membrana sotto tensione. Per cui, un'estremità che si muove attraverso la superficie compie una maggiore quantità di lavoro rispetto ad una che viene mantenuta sotto acqua [48].

### Meccanica dei liquidi

La meccanica dei liquidi comprende l'insieme delle proprietà fisiche e delle caratteristiche del liquido in movimento. Il flusso viene influenzato da tre fattori:

- **Flusso laminare.** Le molecole si spostano parallelamente ed è peculiare di un movimento lento;
- **Flusso turbolento.** Le molecole si spostano in modo disordinato ed è peculiare di un movimento veloce;
- **Trascinamento.** Effetti cumulativi di turbolenza e viscosità che agiscono su un corpo in movimento.

Questi diversi aspetti fanno sì che aumentando la velocità di movimento attraverso l'acqua aumenti anche la resistenza. Perturbando l'acqua vicino al paziente lo si costringe ad incrementare il lavoro che deve svolgere per mantenere la posizione [48].

### Termodinamica

La temperatura dell'acqua esercita un effetto sul corpo e sulle prestazioni.

Il **calore specifico** dell'acqua comporta il fatto che quest'ultima riesce a trattenere il calore in una misura 1000 volte superiore all'aria.

La **trasmissione di temperatura** permette al fluido di condurre la temperatura 25 volte più velocemente dell'aria e la trasmissione del calore aumenta con la velocità [48].

### Centro di galleggiamento

In ambiente acquatico, il corpo risente maggiormente dell'effetto del centro di galleggiamento piuttosto che del centro di gravità. Il **centro di galleggiamento** è il punto di riferimento di un oggetto in immersione sul quale è prevedibile agiscano le forze verticali di galleggiamento. Nel corpo umano è situato in corrispondenza dello sterno. L'applicazione posteriore di ausili di galleggiamento provoca un'inclinazione del paziente in avanti e viceversa [48].

### **Temperatura dell'acqua ed esercizio fisico**

La temperatura dell'acqua durante lo svolgimento degli esercizi varia a seconda della funzione che vogliamo riabilitare e della patologia del soggetto. È consigliabile che la temperatura dell'aria ambientale non superi di 3°C quella dell'acqua, in modo da garantire il totale benessere del paziente. Un grado di calore dell'acqua inferiore a 25°C non permette di avere al paziente un calore interno adeguato, mentre una temperatura superiore ai 37°C può risultare pericolosa in quanto può aggravare

le sollecitazioni a livello cardiovascolare. Gli esercizi di flessibilità possono essere svolti in un range che va dai 26°C ai 35°C, mentre soggetti con lesioni muscoloscheletriche beneficiano di temperature intorno ai 33°C. Le attività fisiche aerobiche sono ottimali a 26-28°C. Un grado di calore alto è raccomandato per pazienti con artrite reumatoide non in fase acuta, basso invece per coloro che hanno spasticità o se il tempo di immersione dura più di 20 minuti. Per la fibromialgia, gli esercizi vengono svolti di norma ad una temperatura intorno ai 34°C [48].

### **Altri benefici dell'esercizio in acqua**

L'inattività fisica può contribuire significativamente all'insorgenza e al peggioramento di uno stato depressivo. D'altro canto, l'esercizio fisico regolare altera positivamente i sintomi di questa patologia, promuovendo un miglioramento della salute mentale. Per di più, l'attività fisica facilita e stimola le interazioni sociali, aumentando di conseguenza la qualità della vita di una persona. È stato dimostrato che un programma di esercizio acquatico a bassa intensità e ben strutturato può contribuire al trattamento della depressione riducendo i livelli di ansia, controllando i processi di stress ossidativo e migliorando l'autonomia funzionale. Gli effetti ottenuti sulla salute mentale sembrerebbero essere a lungo termine [50][51][52]. La depressione è una patologia associata spessissimo ad altre condizioni, tra le quali la fibromialgia.

Un altro studio dimostra l'efficacia delle attività svolte in acqua per il miglioramento dei valori della pressione sanguigna nelle persone anziane. L'ipotensione conseguente gli esercizi viene raggiunta in tempi più rapidi e mantenuta per circa il doppio del tempo rispetto ad un programma terapeutico svolto "a secco" [53].

L'idrochinesi gioca un ruolo fondamentale anche nel controllo e nella riduzione del dolore. Molti studi rivelano la sua efficacia in questo campo, proponendo anche l'ipotesi che questa alternativa sia migliore rispetto agli esercizi svolti sulla terra ferma, ma la questione non è confermata e andrebbe ulteriormente approfondita [54].

I protocolli di esercizio terapeutico ad alta intensità, inoltre, possono promuovere l'aumento della densità minerale ossea e i parametri di fitness nelle donne in fase post-menopausale [55].

## SCOPI DELLA REVISIONE

Alla luce di quanto emerso dalla presentazione delle caratteristiche cliniche della sindrome fibromialgica e delle proprietà dell'acqua come mezzo riabilitativo fisioterapico, il seguente elaborato si pone l'obiettivo di indagare diversi aspetti:

- L'età come fattore influenzante gli esiti del trattamento;
- La temperatura ottimale dell'acqua in cui i pazienti sono immersi nelle varie sedute riabilitative;
- L'intensità ottimale degli esercizi terapeutici proposti;
- La durata della patologia come fattore influenzante gli esiti del trattamento;
- Il tempo totale accumulato in acqua in relazione agli esiti del trattamento;
- La frequenza settimanale ottimale delle sedute terapeutiche;
- La durata totale del percorso riabilitativo;
- Come variano gli aspetti del dolore e della fatica dopo il percorso riabilitativo;
- La variazione dei punteggi relativi al *Fibromyalgia Impact Questionnaire*;
- Il cambiamento dello stato depressivo dei soggetti;
- La variazione della qualità del sonno dei pazienti;
- La variazione di diversi aspetti legati alla componente fisica e psicologica della persona;
- La variazione della concentrazione delle molecole infiammatorie circolanti.

## MATERIALI E METODI

È stata eseguita una ricerca delle evidenze scientifiche presenti in letteratura da cui poter estrapolare dei dati, in modo tale da avere un riscontro quantitativo e qualitativo degli effetti di un programma riabilitativo basato sull'idrochinesiterapia nei soggetti affetti da fibromialgia.

### Fonti di ricerca

La ricerca è stata effettuata servendosi di diversi database: PubMed, MEDLINE, Cochrane, EMBASE, e PEDro.

### Parole chiave e stringhe di ricerca

Per la ricerca nelle banche dati sono state utilizzate le seguenti parole chiave: *fibromyalgia*, *fibromyalgia syndrome*, *hydrokinesiotherapy*, *aquatic*, *water*, *pool*, *hydrotherapy*. Le parole chiave individuate sono state combinate nella seguente stringa di ricerca: (*fibromyalgia* OR *fibromyalgia syndrome*) AND (*hydrokinesiotherapy* OR *aquatic* OR *water* OR *pool* OR *hydrotherapy*).

### Criteri di inclusione degli articoli

Gli articoli presenti in letteratura, per poter essere inclusi nello studio, dovevano soddisfare i seguenti criteri di eleggibilità:

1. La data doveva essere successiva al 2000 (compreso);
2. Dovevano contenere revisioni sistematiche e studi sperimentali;
3. Il titolo e l'abstract dovevano contenere le parole chiave prima elencate o dei sinonimi;
4. Full-text in lingua inglese;
5. Full-text disponibile;
6. Diagnosi di fibromialgia per i pazienti inclusi negli studi.

### Criteri di esclusione degli articoli

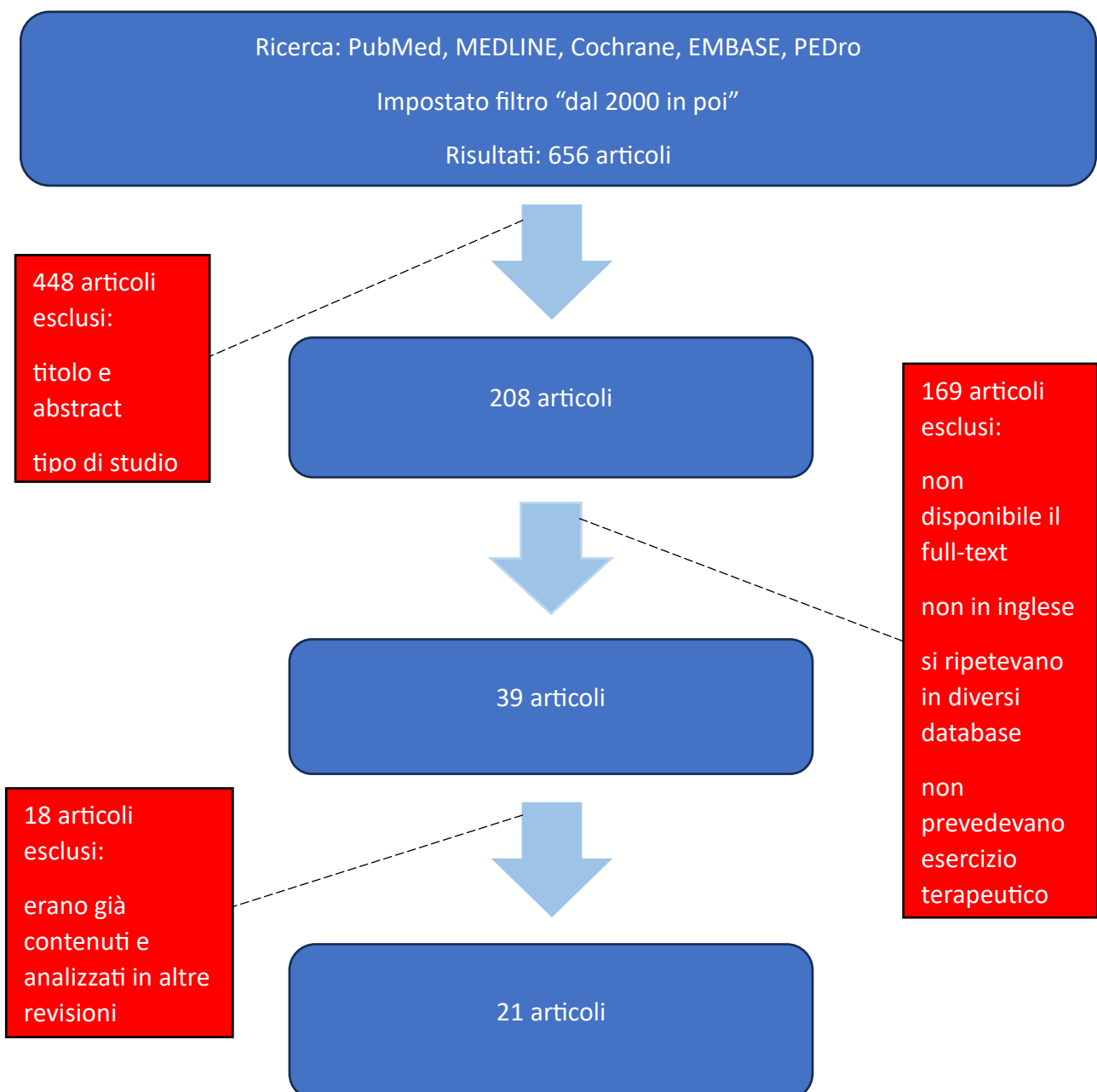
Sono stati esclusi gli articoli che presentavano le seguenti caratteristiche:

1. Full-text in lingua differente da quella inglese;
2. Full-text non disponibile;
3. Contenenti studi non sperimentali o di bassa validità scientifica;
4. Diagnosi diversa da quella di fibromialgia;
5. Il trattamento non era di competenza fisioterapica;
6. La metodologia di trattamento non prevedeva esercizi in acqua;
7. Erano già contenuti all'interno di altre revisioni.

# RISULTATI

## Risultati della selezione

Le stringhe di ricerca utilizzate hanno identificato un totale di 656 articoli nei diversi database utilizzati. Il numero in questione comprende anche studi che si ripetono, in quanto questi ultimi erano presenti in diverse banche dati. Sulla base delle informazioni rilevate dal titolo, dall'abstract e dalla tipologia di lavoro sono stati individuati 208 articoli. Da questo numero, sono stati tolti tutti gli studi che si ripetevano, che non erano in lingua inglese, di cui non era disponibile il full-text e che non prevedevano l'utilizzo di esercizio terapeutico svolto in acqua con trattamento. Dei 39 articoli rimasti, ne sono stati esclusi 18 perché già presenti in un'unica revisione sistematica che li ha messi a confronto e analizzati. Gli articoli totali selezionati ed eleggibili per questo elaborato sono 21.



## Fattori specifici analizzati

### Età

L'età può sicuramente essere un fattore che influenza la capacità di risposta dell'organismo di un soggetto ad una determinata tipologia di trattamento basata sull'esercizio terapeutico e i benefici che la persona stessa può percepire. In particolare, nella letteratura è presente una revisione sistematica che si è occupata di analizzare e confrontare i dati emersi da nove studi, relativi la funzione multidimensionale (ovvero lo stato di salute generale e altri aspetti legati alla qualità della vita, valutati tramite il FIQ), il dolore e la forza muscolare dei pazienti, previamente divisi in due categorie in base alla loro età media. Tutti coloro che hanno meno di 46.7 anni vengono inseriti nel gruppo dei "giovani" mentre i restanti nel gruppo degli "anziani". I valori delle variazioni (che sono sinonimo della grandezza degli effetti ottenuti) dei diversi aspetti valutati sono illustrati nella tabella 1, nella colonna più a destra.

Dominio	Sottogruppi	N° studi	Partecipanti	Variazione
Funzione multidimensionale	Giovani	2	157	-0.33
	Anziani	3	122	-0.75
Dolore	Giovani	3	208	-0.39
	Anziani	3	117	-0.83
Forza	Giovani	0	0	0.0
	Anziani	2	64	1.04

**Tabella 1.** Il metodo statistico usato per l'analisi è quello della deviazione standard media (*Standard Mean Difference*); variazioni con valore assoluto maggiore sono associate a benefici maggiori.

Come si può notare, vi è una tendenza per la quale il maggior scarto quadratico medio si presenta nei gruppi comprendenti i soggetti di età più avanzata rispetto a quelli giovani. Questo potrebbe voler dire che l'età sia senz'altro un fattore incisivo per quanto riguarda il grado percepito dei benefici, che sembrerebbe essere maggiore nei soggetti più anziani. Questo soprattutto per quanto riguarda il miglioramento delle condizioni di salute generali e il dolore. Purtroppo, l'aspetto della forza non è confrontabile per via della mancanza di studi comprendenti pazienti giovani [56].

### Temperatura dell'acqua

La revisione sistematica citata nel punto precedente ha indagato anche la relazione esistente tra la temperatura dell'acqua in cui gli esercizi venivano svolti e gli effetti ottenuti; gli aspetti personali analizzati sono i medesimi. Nella tabella seguente vengono illustrati tutti i risultati. I dati sono stati estrapolati da un totale di otto articoli presenti nella letteratura.

<b>Dominio</b>	<b>Sottogruppi</b>	<b>N° studi</b>	<b>Partecipanti</b>	<b>Variazione</b>
Funzione multidimensionale	Fredda (27-32°C)	0	0	0.0
	Tiepida (33-36°C)	5	290	-0.60
	Calda (>36°C)	2	77	-0.47
Dolore	Fredda (27-32°C)	1	53	-0.59
	Tiepida (33-36°C)	5	283	-0.57
	Calda (>36°C)	1	46	-0.16
Forza	Fredda (27-32°C)	0	0	0.0
	Tiepida (33-36°C)	3	122	0.71
	Calda (>36°C)	1	30	0.18

**Tabella 2.** Il metodo statistico usato per l'analisi è quello della deviazione standard media (*Standard Mean Difference*); variazioni con valore assoluto maggiore sono associate a benefici maggiori.

Dalla visione della tabella emerge che il maggior scarto quadratico medio è riscontrabile quando le sedute riabilitative vengono effettuate nell'acqua avente una temperatura moderata, che si aggira intorno ai 33°C. Valori termici che superano i 36°C sembrano avere il minor effetto sui soggetti partecipanti ai vari studi [56].

Dall'osservazione di altri studi presenti nella letteratura, tutti aventi l'obiettivo di indagare gli effetti benefici prodotti da un programma di riabilitazione svolto in acqua, possiamo estrapolare i dati riguardanti le diverse temperature utilizzate dagli autori, in modo tale da poterle confrontare con i risultati della revisione sistematica citata nella pagina precedente. Nella seguente tabella sono riportati i valori termici delle diverse pubblicazioni.

<b>Autore</b>	<b>Temperatura acqua</b>
Neira 2017 [2][57]	30°C
Andrade 2019 [3][58]	30 ± 2°C
Silva 2019 [4][59]	30°C
Lima 2013 [6][60]	32,8°C
Fonseca 2019 [8][61]	32,5°C
Britto 2020 [10][62]	33°C
Gusi 2008 [16][63]	33°C
Andrade 2017 [18][64]	30 ± 2°C
Munguía 2008 [20][65]	32°C
Ortega 2012 [25][66]	32 ± 1°C
Salm 2019 [26][67]	32 ± 2°C
Bote 2013 [27][68]	32°C
Bağdatlı 2015 [33][69]	38°C
<b>MEDIA</b>	<b>32,1°C</b>

**Tabella 3.** Valori di temperatura estratti da diversi studi presenti in letteratura.

Possiamo notare come i valori si aggirano in un range che va dai 30°C fino ad arrivare a 33°C, con un'unica eccezione per quanto riguarda il lavoro di Bağdatlı 2015, molto al di sopra degli altri. Le media delle temperature degli studi osservati equivale a 32,1°C, ovvero di un'unità minore rispetto a quella ottimale emersa dall'analisi della revisione sistematica.



### Intensità degli esercizi

La revisione sistematica si è occupata inoltre di analizzare e confrontare i risultati ottenuti da otto studi anche per quanto riguarda i benefici ottenuti in relazione all'intensità del programma riabilitativo proposto. Gli aspetti valutati sono sempre la funzione multidimensionale, il dolore e la forza. Prima di illustrare i dati ottenuti, si rende opportuno dare una definizione dei diversi livelli di intensità, in modo tale da poter classificare con certezza e in maniera standardizzata gli esercizi che i soggetti hanno svolto. Nella seguente tabella sono illustrati i diversi stadi di intensità.

Intensità	FC di riserva (%)	FC massima (%)	RPE
Molto leggera	< 37	< 57	< 9
Leggera	37-45	57-63	9-11
Moderata	46-63	64-76	12-13
Vigorosa	64-90	77-95	14-17
Massimale	> 91	> 96	> 18

**Tabella 4.** La seconda colonna fa riferimento alla frequenza cardiaca di riserva, ovvero la differenza tra la frequenza cardiaca massima e quella a riposo; la terza alla frequenza cardiaca massima; RPE = *Rate of Perceiving Exertion*, ovvero la Scala dello Sforzo Percepito (6-20); la classificazione è stata stilata dall'*American College of Sports Medicine* (ACSM).

Dominio	Sottogruppi	N° studi	Partecipanti	Variazione
Funzione multidimensionale	Leggera-moderata	2	76	-0.89
	Leggera-vigorosa	1	58	-0.39
	Moderata	2	65	-0.59
	Auto-selezionata	2	168	-0.38
Dolore	Molto leggera	1	53	-0.59
	Leggera-moderata	2	76	-0.25
	Moderata	1	34	-0.82
	Leggera-vigorosa	1	53	-1.12
	Auto-selezionata	2	166	-0.41
Forza	Leggera-moderata	1	30	1.17
	Moderata	2	64	0.56
	Auto-selezionata	1	58	0.39

**Tabella 5.** Il metodo statistico usato per l'analisi è quello della deviazione standard media (*Standard Mean Difference*); variazioni con valore assoluto maggiore sono associate a benefici maggiori.

Come si può osservare nella tabella 5, le deviazioni standard medie maggiori si riscontrano nei programmi di esercizi svolti con un'intensità che va da leggera a moderata, per quanto riguarda gli

aspetti collegati alla qualità di vita e alla forza. Nel caso del dolore, le differenze maggiori si evidenziano con un'intensità che va da leggera a vigorosa [56].

### Durata della patologia

La medesima revisione sistematica analizza anche il grado dei benefici ottenuti dal trattamento in relazione alla durata della sindrome, ovvero da quanto tempo è stata fatta una diagnosi ufficiale di fibromialgia nei soggetti partecipanti ai vari studi. Il dato medio che emerge è di 9.5 anni. Partendo da ciò, tutte le persone al di sotto della media vengono classificate nel gruppo “breve durata” mentre le restanti nel gruppo “lunga durata”. I dati sono stati ottenuti dall'analisi di sette studi presenti in letteratura. Le variazioni medie sono illustrate nella seguente tabella.

Dominio	Sottogruppi	N° studi	Partecipanti	Variazione
Funzione multidimensionale	Breve durata	3	199	-0.31
	Lunga durata	3	122	-0.75
Dolore	Breve durata	2	166	-0.41
	Lunga durata	3	117	-0.83
Forza	Breve durata	2	88	0.32
	Lunga durata	2	64	1.04

**Tabella 6.** Il metodo statistico usato per l'analisi è quello della deviazione standard media (*Standard Mean Difference*); variazioni con valore assoluto maggiore sono associate a benefici maggiori.

Dall'osservazione della tabella emerge una tendenza per la quale le maggiori differenze nello scarto quadratico medio si evidenziano nei soggetti la cui diagnosi di fibromialgia è più remota e la durata della patologia è superiore ai 9.5 anni [56].

### Tempo accumulato in acqua

Partendo dall'analisi di otto studi differenti, la revisione sistematica pone a confronto il grado dei benefici ottenuti e il tempo trascorso in piscina dei soggetti partecipanti. Essi vengono divisi in tre categorie, sulla base delle tempistiche totali dedicate alle sedute di trattamento: meno di 1000 minuti, tra i 1000 e i 2000 minuti, più di 2000 minuti. Le variazioni sono mostrate nella seguente tabella.

<b>Dominio</b>	<b>Sottogruppi</b>	<b>N° studi</b>	<b>Partecipanti</b>	<b>Variazione</b>
Funzione multidimensionale	< 1000 min	2	88	-0.48
	1000-2000 min	2	157	-0.33
	> 2000 min	3	122	-0.75
Dolore	< 1000 min	2	110	-0.52
	1000-2000 min	2	155	-0.32
	> 2000 min	3	117	-0.82
Forza	< 1000 min	2	88	0.32
	1000-2000 min	0	0	0.0
	> 2000 min	2	64	1.04

**Tabella 7.** Il metodo statistico usato per l'analisi è quello della deviazione standard media (*Standard Mean Difference*); variazioni con valore assoluto maggiore sono associate a benefici maggiori; min = minuti.

Dall'osservazione dei dati possiamo notare come nella funzione multidimensionale, nel dolore e nella forza, gli effetti maggiori si verificano nel gruppo di soggetti che ha trascorso più di 2000 minuti all'interno piscina [56].

### Frequenza settimanale delle sedute

La revisione sistematica mette a confronto anche il grado dei benefici ottenuti e la frequenza settimanale delle sessioni terapeutiche, partendo dall'analisi di otto studi differenti. In particolare, viene valutata la grandezza dell'effetto prodotta rispettivamente da una, due e tre sedute svolte nell'arco temporale di sette giorni. Nella seguente tabella sono illustrate le variazioni ottenute.

<b>Dominio</b>	<b>Sottogruppi</b>	<b>N° studi</b>	<b>Partecipanti</b>	<b>Variazione</b>
Funzione multidimensionale	1/settimana	2	168	-0.34
	3/settimana	5	199	-0.64
Dolore	1/settimana	1	218	-0.39
	2/settimana	1	53	-0.59
	3/settimana	4	163	-0.63
Forza	1/settimana	1	58	0.39
	2/settimana	0	0	0.0
	3/settimana	3	94	0.74

**Tabella 8.** Il metodo statistico usato per l'analisi è quello della deviazione standard media (*Standard Mean Difference*); variazioni con valore assoluto maggiore sono associate a benefici maggiori; nella colonna dei sottogruppi è indicato il numero di sedute per ogni settimana.

Le differenze maggiori, osservando la tabella, si evidenziano per i programmi di trattamento che prevedono tre sessioni settimanali svolte all'interno della piscina. Ciò vale per ognuno dei tre aspetti valutati [56].

### Durata totale del trattamento

Viene posta attenzione anche sulla durata totale del percorso riabilitativo, andando ad indagare il diverso grado di benefici ottenuti in ogni sottogruppo. Nella seguente tabella sono illustrati i risultati ottenuti.

Dominio	Sottogruppi	N° studi	Partecipanti	Variazione
Funzione multidimensionale	< 7 settimane	1	31	-0.17
	7-12 settimane	2	80	-0.82
	> 12 settimane	4	256	-0.52
Dolore	< 7 settimane	0	0	0.0
	7-12 settimane	3	133	-0.49
	> 12 settimane	4	249	-0.54
Forza	< 7 settimane	1	30	0.18
	7-12 settimane	1	34	0.93
	> 12 settimane	2	88	0.63

**Tabella 9.** Il metodo statistico usato per l'analisi è quello della deviazione standard media (*Standard Mean Difference*); variazioni con valore assoluto maggiore sono associate a benefici maggiori.

Le variazioni maggiori, per quanto riguarda la funzione multidimensionale e la forza, si osservano nei programmi terapeutici con una durata che va dalle 7 alle 12 settimane. Per quanto riguarda l'aspetto legato al dolore, i benefici maggiori emergono a seguito dell'esecuzione di un percorso riabilitativo della durata di 12 o più settimane, anche se vi è una differenza di sole 0.5 unità con il sottogruppo sovrastante [56].

### Dolore (Scala VAS)

Sono diversi gli articoli presenti in letteratura che vanno ad indagare come cambia il dolore soggettivo dei partecipanti a seguito di un programma di riabilitazione svolto in acqua. Nella seguente tabella sono riportate tutte le rilevazioni degli autori, ovvero i valori medi e la relativa deviazione standard. La voce T0 corrisponde al dato pre-trattamento, T1 a quello di metà e T2 a quello post-trattamento. La durata complessiva dell'intervento riabilitativo è esplicitata nella colonna più a destra.

<b>Autore</b>	<b>Partecipanti</b>	<b>T0</b>	<b>T1</b>	<b>T2</b>	<b>Durata Programma</b>
Andrade 2019 [58]□	54	5.8±2.7	5.4±2.4*	5.7±1.8*	32 settimane
De Medeiros 2020 [70]■	42	7.5±1.8		5.6±2.4*	12 settimane
Britto 2020 [62]■	33	7.11±2.40		5.79±2.62*	8 settimane
Pérez 2018 [71]■	75	6.2±1.3	4.3±2.6	3.6±2.8	12 settimane
Gusi 2008 [63]□	20	6.90±1.74		5.15±1.57*	10 settimane
Assis 2006 [72]□	75	7.15±1.31		4.80±0.93*	12 settimane
Tomas 2009 [73]■	46	9.4±1.1		5.8±2.1*	12 settimane
Bağdatlı 2015 [69]□	70	6.60±1.85		4.25±2.16*	12 settimane
Moreira 2021 [74]□	30	5.6±1.9		5.3±1.4*	8 mesi

**Tabella 10.** I dati sono stati rilevati usando la scala VAS per il dolore (0-10); □ = gruppo che svolge esercizi in acqua VS gruppo che non svolge nessuna attività; ■ = gruppo che svolge esercizi in acqua VS gruppo che svolge altre attività; \* = dati statisticamente significativi (p-value < 0.05).

Come si può osservare, il dato medio relativo al dolore percepito dai soggetti partecipanti appare in tutti gli studi minore rispetto a quello iniziale. Una diminuzione di due punti nella scala VAS del dolore può essere considerata clinicamente rilevante [58].

### Fatica (Scala VAS)

Diversi lavori si sono occupati anche di indagare il grado fatica percepito dai soggetti, non a seguito di uno sforzo fisico ma generico e durante l'arco della vita di tutti i giorni. La scala utilizzata è la medesima utilizzata per indagare il dolore. I dati nella seguente tabella sono presentati con la stessa modalità di quella precedente.

Autore	Partecipanti	T0	T1	T2	Durata Programma
Andrade 2019 [58]□	54	4.3±2.6	4.0±2.6	4.7±2.5	32 settimane
Fonseca 2019 [61]□	46	5.1±1.9	4.6±1.6	4.5±1.5	12 settimane
Britto 2020 [62]■	33	6.54±3.40		5.93±3.36*	8 settimane
Tomas 2009 [73]■	46	9.7±0.5		5.4±2.7*	12 settimane
Bağdatlı 2015 [69]□	70	7.48±2.04		4.80±2.45*	12 settimane
Moreira 2021 [74]□	30	7.2±2.11		6.6±2.2	8 mesi

**Tabella 11.** I dati sono stati rilevati usando la scala VAS per la fatica (0-10); □= gruppo che svolge esercizi in acqua VS gruppo che non svolge nessuna attività; ■ = gruppo che svolge esercizi in acqua VS gruppo che svolge altre attività; \* = dati statisticamente significativi (p-value < 0.05).

Anche in questo caso possiamo notare un trend per il quale vi è una diminuzione del grado di fatica provato dai soggetti patologici in tutti i casi, fatta eccezione per lo studio di Andrade et al. 2019 [58], che risulta peggiorato dopo il periodo di trattamento completo anche se la rilevazione effettuata a metà percorso sembrava suggerire una direzione differente.

### Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ)

Alcuni lavori presenti in letteratura hanno valutato il cambiamento dell'impatto della patologia sulla vita quotidiana dei soggetti che si sono sottoposti al trattamento. I risultati rilevati sono esposti di seguito.

Autore	Partecipanti	T0	T1	T2	Durata Programma
Andrade 2019 [58]□	54	60.3±14.7	49.2±14.7*	54.5±15.2*	32 settimane
De Medeiros 2020 [70]■	42	67±16		58±16*	12 settimane
Fonseca 2019 [61]□	46	58.4±16.3	53.3±14.6	49.9±11.6*	12 settimane
Britto 2020 [62]■	33	56.2±1.49		49.2±1.54*	8 settimane
Pérez 2018 [71]■	75	57.2±18	45.5±18.6	37.9±20.5	12 settimane
Assis 2006 [72]□	75	60.1±12.1		34.9±17.1*	12 settimane
Tomas 2009 [73]■	46	84.5±6.7		46.4±13.1*	12 settimane
Bağdatlı 2015 [69]□	70	51.20±10.35		31.62±14.29*	12 settimane
Moreira 2021 [74]□	30	61±12		52±16*	8 mesi

**Tabella 12.** I dati sono stati rilevati usando il FIQ (0-100); valori maggiori indicano una maggior gravità della malattia;

□ = gruppo che svolge esercizi in acqua VS gruppo che non svolge nessuna attività;  
■ = gruppo che svolge esercizi in acqua VS gruppo che svolge altre attività;  
\* = dati statisticamente significativi (p-value < 0.05).

Come si può notare, vi è una diminuzione generalizzata del dato finale rispetto a quello iniziale, che si traduce in un minor impatto della malattia sulla vita dei soggetti patologici. Una differenza tra i dati uguale o superiore al 14% rispetto al valore iniziale può essere considerata clinicamente rilevante [58].



### Qualità del sonno

Un'altra componente investigata da alcuni studi riguarda la qualità del sonno delle persone affette da fibromialgia e come essa cambi a seguito di un programma riabilitativo svolto in acqua. Nella seguente tabella sono illustrati i risultati ottenuti.

<b>Autore</b>	<b>Partecipanti</b>	<b>T0</b>	<b>T1</b>	<b>T2</b>	<b>Durata Programma</b>
Andrade 2019 [58]□	54	9.4±4.3	8.8±4.4	10.1±3.6	32 settimane
De Medeiros 2020 [70]■	42	12.3±4.1		9.5±3.7*	12 settimane
Fonseca 2019 [61]□	46	10.9±4.0	9.7±3.9	8.4±3.2	12 settimane
Tomas 2009 [73]■	46	14.5±3.0		7.4±2.5*	12 settimane
Bağdatlı 2015 [69]□	70	7.88±1.56		4.74±2.47*	12 settimane

**Tabella 13.** I dati sono stati rilevati usando la scala PSQI (0-21) per il sonno; valori maggiori sono indicativi di scarsa qualità del sonno;

□ = gruppo che svolge esercizi in acqua VS gruppo che non svolge nessuna attività;  
■ = gruppo che svolge esercizi in acqua VS gruppo che svolge altre attività;  
\* = dati statisticamente significativi (p-value < 0.05).

Fatta eccezione per il primo lavoro, in cui il dato è minore a metà periodo per poi andare a peggiorare alla fine del trattamento, possiamo osservare una diminuzione generalizzata dei valori pre e post intervento riabilitativo. Ciò si traduce in un miglioramento della qualità del sonno, anche se dei risultati che sono maggiori a 5 come punteggio indicano comunque una scarsa qualità dello stesso [58].

### Componente emotiva

Un altro aspetto analizzato è quello della componente emotiva dei soggetti partecipanti. I risultati sono riportati qui sotto.

<b>Autore</b>	<b>Partecipanti</b>	<b>T0</b>	<b>T1</b>	<b>T2</b>	<b>Durata Programma</b>
Andrade 2019 [58]□	54	24.7±35.3	32.1±40.8	29.6±32.5	32 settimane
De Medeiros 2020 [70]■	42	22.2±33.9		34.6±41.2	12 settimane
Pérez 2018 [71]■	75	52.8±48.7	75.9±39.5	80.6±37.7	12 settimane
Gusi 2008 [63]□	20	16.67±29.62		51.88±16.86	10 settimane
Altan 2003 [75]□	33	38.3±36.8		70.3±30.6*	8 mesi

**Tabella 14.** I dati sono stati rilevati usando la scala SF-36 per l'emotività (0-100); valori maggiori sono associati a condizioni di salute migliori;

□ = gruppo che svolge esercizi in acqua VS gruppo che non svolge nessuna attività;

■ = gruppo che svolge esercizi in acqua VS gruppo che svolge altre attività;

\* = dati statisticamente significativi (p-value < 0.05).

Dall'osservazione della tabella possiamo notare la presenza di un trend per il quale vi è un aumento del dato finale rispetto a quello iniziale, interpretabile come un miglioramento della componente emotiva dei pazienti.

## Depressione

Un altro aspetto molto importante indagato da diversi studi è quello relativo alla depressione, sintomo spesso presente nei soggetti fibromialgici e avente un grosso impatto sulla loro vita. Nella seguente tabella sono riportati i risultati ottenuti a seguito di un programma riabilitativo acquatico.

<b>Autore</b>	<b>Partecipanti</b>	<b>T0</b>	<b>T1</b>	<b>T2</b>	<b>Durata Programma</b>
Andrade 2019 [58]□	54	18.2±9.6	15.8±9.0	17.5±10.4	32 settimane
Fonscea 2019 [61]□	46	18.3±7.7	18.5±7.0	15.4±7.7*	12 settimane
Britto 2020 [62]■	33	5.66±3.59		4.70±3.05*	8 settimane
Assis 2006 [72]□	75	15.7±9.0		6.1±7.8*	12 settimane
Tomas 2009 [73]■	46	17.0±5.5		8.9±4.1*	12 settimane
Bağdatlı 2015 [69]□	70	5.65±2.58		3.25±2.38*	12 settimane
Bağdatlı 2015 [69]□	70	16.60±6.85		12.80±8.13*	12 settimane
Moreira 2021 [74]□	30	5.4±2.6		4.0±3.3*	12 settimane

**Tabella 15.** I dati sono stati rilevati usando la scala BDI per la depressione (0-63); valori maggiori sono associati a condizioni di salute peggiori;

□ = gruppo che svolge esercizi in acqua VS gruppo che non svolge nessuna attività;

■ = gruppo che svolge esercizi in acqua VS gruppo che svolge altre attività;

\* = dati statisticamente significativi (p-value < 0.05).

Dall'osservazione della tabella si può notare una diminuzione generalizzata dei valori post trattamento rispetto a quelli rilevati inizialmente. Ciò si può tradurre in un miglioramento della sintomatologia relativa alla depressione.

## Ansia

In alcuni lavori è stato indagato anche l'aspetto dell'ansia provata dai soggetti, anche se in maniera minore rispetto ad altri temi riguardanti la salute. Qui sotto sono riportati i risultati.

Autore	Partecipanti	T0	T1	T2	Durata Programma
Fonseca 2019 [61]□	46	23.1±10.7	20.0±11.8	17.6±11.7	12 settimane
Britto 2020 [62]■	33	5.75±3.37		4.81±3.45*	8 settimane
Bağdatlı 2015 [69]□	70	7.28±1.91		4.11±2.70*	12 settimane
Moreira 2021 [74]□	30	6.5±2.7		4.7±2.7*	8 mesi

**Tabella 16.** I dati sono stati rilevati usando la scala BAI per l'ansia (0-100) e un item specifica del FIQ (0-10); valori maggiori sono associati a condizioni di salute peggiori;

□ = gruppo che svolge esercizi in acqua VS gruppo che non svolge nessuna attività;

■ = gruppo che svolge esercizi in acqua VS gruppo che svolge altre attività;

\* = dati statisticamente significativi (p-value < 0.05).

Osservando la tabella si può notare come il dato relativo all'ansia sia diminuito al termine del trattamento per tutti i pazienti che hanno intrapreso un percorso riabilitativo basato sull'esercizio in acqua.

### Salute mentale

Diversi autori si sono occupati di analizzare anche la dimensione della salute mentale in generale dei soggetti fibromialgici e il cambiamento della stessa a seguito di un percorso riabilitativo in piscina. Nella seguente tabella sono riportati i risultati.

Autore	Partecipanti	T0	T1	T2	Durata Programma
Andrade 2019 [58]□	54	48.6±35.3	46.8±23.0	53.7±21.2	32 settimane
De Medeiros 2020 [70]■	42	47.1±22.7		57.5±21.9	12 settimane
Pérez 2018 [71]■	75	51.1±20.2	65.7±20.6	66.8±21.7	12 settimane
Gusi 2008 [63]□	20	49.00±10.21		61.40±10.24*	10 settimane
Assis 2006 [72]□	75	35.2±7.9		49.4±8.3*	12 settimane
Tomas 2009 [73]■	46	30.1±7.4		41.4±10.1*	12 settimane
Altan 2003 [75]□	33	45.5±18.5		67.3±21.4*	8 mesi

**Tabella 17.** I dati sono stati rilevati usando la scala SF-36 per la salute mentale (0-100); valori maggiori sono associati a condizioni di salute migliori;

□ = gruppo che svolge esercizi in acqua VS gruppo che non svolge nessuna attività;

■ = gruppo che svolge esercizi in acqua VS gruppo che svolge altre attività;

\* = dati statisticamente significativi (p-value < 0.05).

Come si può vedere, vi è la presenza di una tendenza per la quale il dato appare sempre aumentato rispetto a quello della situazione pre-trattamento, che può voler significare un miglioramento delle condizioni dei pazienti.

### Salute generale

Alcuni studi hanno analizzato anche l'aspetto riguardante la salute generale dei soggetti, anche se i dati a disposizione sono pochi. Qui sotto sono riportati i risultati.

Autore	Partecipanti	T0	T1	T2	Durata Programma
De Medeiros 2020 [70]■	42	29.7±22.6		38.2±19.2	12 settimane
Pérez 2018 [71]■	75	49.1±26.0	60.08±27.0	59.5±26.2	12 settimane
Gusi 2008 [63]□	20	20.90±15.56		25.70±14.67*	10 settimane
Altan 2003[75]□	33	45.5±18.5		46.2±23.9*	8 mesi

**Tabella 18.** I dati sono stati rilevati usando la scala SF-36 per la salute generale (0-100); valori maggiori sono associati a condizioni di salute migliori;

□ = gruppo che svolge esercizi in acqua VS gruppo che non svolge nessuna attività;

■ = gruppo che svolge esercizi in acqua VS gruppo che svolge altre attività;

\* = dati statisticamente significativi (p-value < 0.05).

Anche in questo caso, come nel precedente, i valori finali rilevati a seguito del trattamento sono aumentati, risultando quindi in un miglioramento dell'aspetto preso in esame.

Funzionalità fisica (FF) e limitazione personale (LP)

Diversi autori hanno indagato anche l'aspetto riguardante il grado di funzionalità fisica dei soggetti e anche le limitazioni di ruolo da essi provate dovute alle problematiche fisiche di diverso tipo. Nella seguente tabella sono riportati i risultati. I valori nella sezione con la sigla "FS" fanno riferimento alla funzionalità fisica, mentre quelli nella sezione "LP" alla limitazione personale.

	<b>Autore</b>	<b>Partecipanti</b>	<b>T0</b>	<b>T1</b>	<b>T2</b>	<b>Durata Programma</b>
<b>FF</b>	Andrade 2019 [58]□	54	46.6±17.6	50.5±17.6	47.2±19.1	32 settimane
	De Medeiros 2020 [70]■	42	28.5±16.6		33.9±18.0	12 settimane
	Gusi 2008 [63]□	20	63.00±23.2		68.25±22.5*	10 settimane
	Assis 2006 [72]□	75	36.4±8.5		50.3±7.4*	12 settimane
	Tomas 2009 [73]■	46	28.6±6.5		39.2±7.4*	12 settimane
Altan 2003[75]□	33	43.4±14.2		54.1±19.8*	8 mesi	
<b>LP</b>	De Medeiros 2020 [70]■	42	17.8±30.7		23.7±28.8	12 settimane
	Pérez 2018 [71]■	75	34.0±41.0	50.7±41.6	62.5±43.3	12 settimane
	Gusi 2008 [63]□	20	11.25±25.0		26.25±37.6*	10 settimane
	Altan 2003 [75]□	33	41.0±21.7		48.1±36.5*	8 mesi

**Tabella 19.** I dati sono stati rilevati usando la scala SF-36 per la funzionalità fisica (0-100) e le limitazioni di ruolo date da problematiche fisiche (0-100); valori maggiori sono associati a condizioni di salute migliori;

□ = gruppo che svolge esercizi in acqua VS gruppo che non svolge nessuna attività;  
 ■ = gruppo che svolge esercizi in acqua VS gruppo che svolge altre attività;  
 \* = dati statisticamente significativi (p-value < 0.05).

Come si può osservare, sia per quanto riguarda la funzionalità fisica che per la limitazione personale, vi è un aumento dei valori rispetto a quelli riscontrati nel pre-trattamento. Ciò si può tradurre in un miglioramento delle condizioni dei pazienti.

### Socialità

Alcuni studi hanno indagato il grado di socialità dei soggetti, ovvero come si interfacciano durante la vita di tutti i giorni con altre persone. Qui sotto sono riportati i risultati ottenuti.

Autore	Partecipanti	T0	T1	T2	Durata Programma
Andrade 2019 [58]□	54	48.1±27.9	54.3±22.2	47.8±19.0	32 settimane
De Medeiros 2020 [70]■	42	49.5±24.5		53.6±32.3	12 settimane
Pérez 2018 [71]■	75	59.9±27.3	71.2±27.5	72.0±30.9	12 settimane
Gusi 2008 [63]□	20	36.25±26.87		51.88±16.86*	10 settimane
Altan 2003 [75]□	33	60.1±31.4		65.1±22.9	8 mesi

**Tabella 20.** I dati sono stati rilevati usando la scala SF-36 per la socialità (0-100); valori maggiori sono associati a condizioni di salute migliori;

□ = gruppo che svolge esercizi in acqua VS gruppo che non svolge nessuna attività;

■ = gruppo che svolge esercizi in acqua VS gruppo che svolge altre attività;

\* = dati statisticamente significativi (p-value < 0.05).

Fatta eccezione per il primo lavoro presente in tabella, che comunque presenta un aumento del dato rilevato a metà del periodo, i restanti valori appaiono sempre maggiori rispetto a quelli inizialmente riscontrati. Ciò suggerisce un miglioramento del grado di socialità dei pazienti.



## Vitalità

Alcuni autori hanno deciso di investigare il dato relativo alla vitalità dei soggetti fibromialgici, ovvero l'energia che possiedono durante la giornata e lo svolgimento di diverse attività. Nella seguente tabella sono riportati i risultati.

Autore	Partecipanti	T0	T1	T2	Durata Programma
Andrade 2019 [58]□	54	33.5±18.6	37.9±22.4	38.8±19.2	32 settimane
De Medeiros 2020 [70]■	42	36.2±18.9		42.6±17.6	12 settimane
Pérez 2018 [71]■	75	37.1±21.9	45.1±24.5	53.1±25.4	12 settimane
Gusi 2008 [63]□	20	35.0±12.14		51.0±11.07*	10 settimane
Altan 2003 [75]□	33	31.6±15.4		50.1±18.3*	8 mesi

**Tabella 21.** I dati sono stati rilevati usando la scala SF-36 per la vitalità (0-100); valori maggiori sono associati a condizioni di salute migliori;

□ = gruppo che svolge esercizi in acqua VS gruppo che non svolge nessuna attività;

■ = gruppo che svolge esercizi in acqua VS gruppo che svolge altre attività;

\* = dati statisticamente significativi (p-value < 0.05).

Osservando la tabella si può notare un aumento generale del dato relativo alla vitalità post-trattamento, per cui questo aspetto risulta migliorato rispetto alla situazione iniziale.

## Rigidità

Una quantità esigua di studi ha indagato anche l'aspetto della rigidità muscolare provata dai soggetti durante la vita di tutti i giorni. I risultati sono elencati qui sotto.

Autore	Partecipanti	T0	T1	T2	Durata Programma
Britto 2020 [62]■	33	8.08±1.85		7.24±1.91*	8 settimane
Bağdatlı 2015 [69]□	70	6.00±2.97		3.34±2.56*	12 settimane
Moreira 2021 [74]□	30	6.4±1.5		4.4±2.4*	8 mesi

**Tabella 22.** I dati sono stati rilevati usando un item del FIQ per la rigidità (0-100); valori minori sono associati a minor rigidità muscolare;

□ = gruppo che svolge esercizi in acqua VS gruppo che non svolge nessuna attività;  
■ = gruppo che svolge esercizi in acqua VS gruppo che svolge altre attività;  
\* = dati statisticamente significativi (p-value < 0.05).

Dall'osservazione della tabella possiamo notare come i dati appaiono diminuiti in tutti e tre i casi, traducendosi in un miglioramento di questo aspetto.

## Tender Points e Pain Pressure Threshold (PPT)

Gli studi disponibili in letteratura che indagano entrambi questi aspetti sono pochi. In particolare, il lavoro di Britto et al. 2020 [62] si occupa di verificare come vari, a seguito di un programma di esercizio terapeutico svolto in acqua, il numero di tender points dei soggetti patologici. Il dato iniziale rilevato corrisponde a 13.81±3.99 aree dolorose, un valore medio ottenuto prendendo in considerazione tutti i pazienti. Al termine del trattamento si riscontra una diminuzione del dato, che è pari a 11.75±3.89.

Altri due studi si occupano di indagare la soglia dolorifica relativa alla pressione cutanea. Per quanto riguarda il lavoro di Andrade et al. 2019 [58], il dato iniziale passa da 2.1±0.6 a 2.3±0.7 dopo sedici settimane di trattamento, per poi diminuire a 2.0±0.7 in sede dell'ultima rilevazione, effettuata alla trentaduesima settimana. Lo studio di De Andrade et al. 2008 [76] invece rileva un valore iniziale pari a 1.96±0.47, che aumenta sino ad arrivare a 2.63±0.86 alla fine della sedicesima settimana.

### Molecole infiammatorie

Dalla ricerca svolta in letteratura, sono emersi due studi di particolare interesse per quanto riguarda l'effetto dell'esercizio svolto in acqua sulle molecole pro e anti-infiammatorie nei soggetti affetti da fibromialgia. Come si può osservare nelle figure X, un programma di idrochinesiterapia, svolto con una frequenza di due volte a settimana per un periodo di otto mesi, sembrerebbe avere dei risultati sui livelli circolanti di IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , IL-6, IL-10 e CRP, diminuendoli rispetto ai valori basali. Sono stati confrontati un gruppo di controllo, composto da sole donne in salute e non aderenti al programma di esercizi acquatici e un gruppo comprendente i soggetti patologici che hanno svolto la terapia. In alcuni casi, i livelli delle molecole circolanti raggiungono valori più bassi rispetto a quelli del gruppo di controllo [66].

Risultati analoghi sono stati ottenuti anche nel secondo studio. Nei soggetti sottoposti al programma di esercizi acquatici, impostato nei tempi, nella frequenza e nelle condizioni ambientali in modo identico al precedente, si è verificata una progressiva riduzione delle concentrazioni della citochina pro-infiammatoria IL-8 e del sodio. L'abbassamento dei livelli di quest'ultimo può significare una migliore risposta di adattamento dell'organismo allo stress, fattore eziopatologico alla base della sindrome fibromialgica. È stato osservato anche un indice di chemiotassi più basso nei pazienti, dopo otto mesi di trattamento, interpretato come un miglioramento dello stato infiammatorio in quanto l'attività neutrofila rimaneva comunque più alta rispetto a quella riscontrata nei soggetti sani [68].

## DISCUSSIONE

In letteratura sono diversi gli studi che si sono occupati di analizzare i vari aspetti relativi all'argomento principale di questa tesi di laurea, anche se essa non è così ricca di lavori come ci si può aspettare. Tutte le diverse componenti indagate fanno in qualche modo riferimento alla sintomatologia principale della fibromialgia e, l'obiettivo di tutti i programmi di riabilitazione in acqua e quello di portare ad un miglioramento della stessa e verificarne in modo quantitativo gli effetti. Uno dei possibili problemi riscontrati in sede di ricerca consiste nel fatto che alcuni degli studi presi in considerazione possono essere considerati datati. La revisione sistematica usata per ricavare dei dati importanti rientra nei criteri di inclusione dell'elaborato, ma analizza solo articoli pubblicati prima del 2010, sino ad arrivare ai primi anni 2000. È utile specificare che questo non va a sminuire la serietà e la validità del lavoro in questione che, anzi, è uno dei pochi presenti che si è occupato di analizzare aspetti unici e di programmazione dell'intervento riabilitativo, che possono emergere solo tramite il confronto con gli articoli pubblicati da diversi autori. Partendo dai risultati elencati nella precedente sezione dell'elaborato, si possono stilare delle linee guida che potrebbero essere utili per l'impostazione di un programma riabilitativo basato sull'esercizio terapeutico svolto in piscina:

- La temperatura media dell'acqua dovrebbe aggirarsi intorno ai 32-33°C se si vogliono ottenere i migliori risultati in termini di forza e altre componenti fisiche e mentali. Il range termico può comunque essere variato di qualche grado, ma sarebbe meglio non superare i 36°C e non scendere sotto i 30°C;
- L'intensità degli esercizi da preferire potrebbe essere quella leggera principalmente, aggiungendo qualche compito che richiede un impegno maggiore, sino ad elevare l'intensità stessa a moderata o vigorosa in base alla componente su cui si vuole lavorare. Ovviamente gli esercizi devono essere adattati e proposti tenendo in considerazione lo stato di salute generale e la capacità funzionale del soggetto;
- I risultati benefici maggiori potrebbero essere ottenuti per programmi terapeutici che superino i duemila minuti in termini di durata e quindi di tempo effettivo trascorso all'interno di una piscina;
- La frequenza delle sedute di trattamento ottimale dovrebbe essere di tre volte la settimana se possibile;
- La durata totale del trattamento ottimale dovrebbe essere in un range che va dalle 7 alle 12 settimane, più orientato verso la seconda opzione; ulteriori cicli di sedute saranno poi prescritti sulla base delle esigenze del paziente e a discrezione del medico curante;
- Nessuno studio va ad indagare in modo specifico la correlazione tra i benefici ottenuti e la durata delle singole sedute terapeutiche. Tuttavia, ogni sessione si prolunga per un tempo medio di 45 minuti, partendo da un minimo di 30 minuti e senza mai superare l'ora. Questo perché potrebbe essere stancante per la persona effettuare degli esercizi e sostenere degli sforzi di diversa intensità per tempi così elevati;

- Gli esercizi eseguiti nei vari studi sono di svariate tipologie ma tutti hanno la peculiarità di essere somministrati in acqua, con il corpo dei pazienti immerso almeno fino all'altezza delle anche. In letteratura non si può riscontrare la presenza di esercizi terapeutici migliori di altri per quanto riguarda l'ambito acquatico. La quasi totalità degli studi ne abbina di diverse tipologie, agendo così su svariati aspetti fisici e psicologici del paziente. Esercizi per il miglioramento della forza, della capacità aerobica e anaerobica, dell'equilibrio e lo stretching sono tutti ottime proposte e la loro combinazione può portare effettivamente ad un miglioramento della qualità della vita delle persone.

Alla luce di queste linee guida, vi sono delle variabili che bisogna tendere in considerazione e che possono essere predittive del grado di miglioramento ottenuto dai pazienti al termine dell'intero percorso riabilitativo proposto dal terapista. I soggetti più anziani potrebbero mostrare i benefici maggiori rispetto a quelli più giovani, forse dovuto al fatto che i primi partono da un grado di capacità funzionale più basso e le loro esigenze per quanto riguarda la vita di tutti i giorni sono più contenute rispetto alla loro controparte. Anche la durata della patologia potrebbe avere un impatto sui risultati ottenuti, con un margine di miglioramento maggiore per i soggetti a cui è stata diagnosticata la sindrome fibromialgica da più tempo. Questo potrebbe essere spiegato partendo dal fatto che lo spettro dei sintomi è più ampio e gravoso nei pazienti di lunga durata e svolgere delle terapie adeguate può fare percepire dei benefici maggiori per quanto riguarda la salute, amplificati anche da una componente più psicologica e mentale.

Per quanto riguarda l'analisi degli altri aspetti, ovvero quelli strettamente legati alla salute e non riguardanti le caratteristiche di impostazione del programma riabilitativo in sé, i risultati osservati sono molto interessanti. Per quanto riguarda il dolore e la fatica, entrambi valutati utilizzando la stessa scala (VAS), un intervento terapeutico basato su degli esercizi svolti in acqua potrebbe portare degli effettivi benefici in quanto, il dato relativo alla condizione dei soggetti post-trattamento appare sempre ridotto rispetto alla situazione iniziale, fatta eccezione per un solo caso. È stato riscontrato un miglioramento generale anche dei punteggi relativi al Fibromyalgia Impact Questionnaire, strumento che viene considerato uno dei gold standard nella valutazione dell'impatto che ha la patologia sulla vita di tutti i giorni dei soggetti che ne sono affetti. Ciò potrebbe tradursi in un miglioramento della condizione di salute generale dei pazienti. A sostegno di ciò vi è anche un aumento dei valori relativi alla salute fisica, la salute mentale, la vitalità, la funzionalità fisica e le limitazioni provate dai partecipanti dei diversi studi. Ciò vale anche per la sfera della rigidità, che presenta una diminuzione generale dei valori relativi ad essa. Vi sono dei risultati positivi anche per quanto riguarda due aspetti molto importanti e invalidanti della malattia, ovvero la depressione e la qualità del sonno (il secondo anche ipotetico fattore eziopatogenico). In tutti i lavori presi in esame i dati relativi a queste due componenti sono minori alla fine del trattamento e si può ipotizzare un effettivo miglioramento dei sintomi depressori e della qualità del sonno dei pazienti. Inoltre, un programma riabilitativo acquatico potrebbe avere degli effetti anche sulla diminuzione dell'ansia e l'aumento della socialità nella vita di tutti i giorni. Per quanto concerne il numero di tender points, è stata riscontrata una loro

diminuzione e un aumento del grado di pressione da esercitare su di essi per far insorgere dolore nei pazienti. Due articoli si sono inoltre occupati di studiare il cambiamento generato da un intervento riabilitativo in acqua sulla quantità di molecole infiammatorie circolanti, ottenendo dei possibili riscontri positivi. Le tempistiche di svolgimento di entrambi i lavori sembrano suggerire un periodo minimo di otto mesi affinché possano verificarsi i processi di adattamento allo stress e la riduzione dei biomarkers relativi all'infiammazione.

Nonostante la quasi totalità degli effetti positivi apportati dall'idrochinesiterapia, vi sono comunque degli aspetti problematici e dei quesiti che emergono dall'osservazione di questi studi e che è doveroso tenere in considerazione:

- Gli articoli disponibili in letteratura che trattano l'argomento non sono molto numerosi;
- I programmi terapeutici utilizzati e gli esercizi proposti sono svariati e la scelta di uno piuttosto che di un altro e le differenze di intensità a cui vengono eseguiti possono portare a risultati diversi;
- Molti dei dati presi in esame in questo elaborato non sono significativi a livello statistico, per cui, non si può sempre affermare con certezza gli eventuali miglioramento o peggioramenti che sostengono;
- Per alcuni aspetti indagati, i dati a disposizione sono pochi in numero e i risultati ottenuti non possono essere confermati con certezza;
- In alcuni studi il campione statistico è ridotto;
- Come affermato in precedenza, alcuni lavori presi in considerazione potrebbero risultare datati;
- Non sono molti gli studi che mettono a confronto un programma di riabilitazione acquatico con un programma basato su esercizi terapeutici svolti "a secco". Per questo motivo non vi sono dei motivi specifici per il quale preferire il primo al secondo e viceversa.

## CONCLUSIONI

La fibromialgia è un disturbo molto complesso e invalidante, caratterizzato da una vasta gamma di sintomi, che si ripercuotono sia sulla sfera fisica della persona, sia su quella psicologica. Per questi motivi, la capacità del soggetto di partecipare alla vita sociale e lavorativa viene meno, con il rischio di entrare in un circolo vizioso dal quale è difficile uscire e con la probabilità che le condizioni vadano man mano peggiorando nel tempo. Inoltre, il fatto che la diagnosi sia puramente clinica e che si basi principalmente sui sintomi del paziente rende complicato identificare la patologia stessa, causando un certo grado di frustrazione nel paziente, che può sentirsi non compreso dal personale medico e da chi lo circonda nella vita di tutti i giorni. Il fisioterapista, se in possesso delle adeguate conoscenze e competenze, può riconoscere i segni della malattia e pianificare il percorso riabilitativo da intraprendere. È doveroso però specificare che la presa in carico della persona, così come il trattamento, deve coinvolgere l'intera équipe multidisciplinare se si vogliono ottenere dei risultati soddisfacenti. Il primo approccio per tutti i soggetti dovrebbe includere l'educazione ed evitare, per quanto possibile, l'utilizzo di farmaci. In campo fisioterapico sono diverse le strategie che possono essere adottate, soprattutto per quanto riguarda l'esercizio terapeutico. In letteratura non sono presenti evidenze che favoriscano la scelta di un determinato tipo di trattamento piuttosto che un altro. Tuttavia, dalla nostra revisione è emerso che l'idrochinesiterapia può essere uno strumento valido per la gestione ed il trattamento della sintomatologia relativa alla fibromialgia, con delle ripercussioni positive sulla qualità della vita generale delle persone che ne sono affette. L'importanza dell'acqua, soprattutto quella calda, e le sue proprietà benefiche sono ormai ampiamente riconosciute. Tra queste vi è la capacità di creare un effetto rilassante a livello della muscolatura, favorire l'irrorazione dei tessuti cutanei, favorire un miglior controllo dell'ipertensione arteriosa [77], ridurre la quantità di carico che grava sulla persona durante il movimento delle articolazioni corporee e generare una resistenza variabile e adeguata alle esigenze del soggetto.

Per definire l'ottimale collocazione dell'idrochinesiterapia nel percorso terapeutico del paziente affetto da fibromialgia sono necessari ulteriori e più approfonditi studi. In particolare, le risposte ai quesiti ancora aperti necessitano di:

- Maggior numero di studi e reclutamento di campioni più ampi;
- Confronto diretto tra diverse tipologie di esercizio in acqua;
- Confronto tra idrochinesiterapia ed esercizi svolti "a secco".

Lo scopo del fisioterapista è quello di migliorare la qualità della vita della persona, andando ad inquadrarla secondo un modello bio-psicosociale, favorendo il suo reinserimento all'interno della società ed un ritorno allo svolgimento delle attività di tutti i giorni con il maggior grado di funzionalità possibile. La presente revisione della letteratura indica che l'idrochinesiterapia può significativamente contribuire a raggiungere questo obiettivo nei pazienti fibromialgici.

## BIBLIOGRAFIA

- [1] Marson P, Pasero G. Evoluzione storica del concetto di fibromialgia: le tappe principali. *Reumatismo*. 2008;60(4):301-4.
- [2] Kaltsas G, Tsiveriotis K. Fibromyalgia. 2020 Jan 14. Endotext. MDText.com, Inc.
- [3] <https://www.msmanuals.com/it-it/professionale/disturbi-del-tessuto-muscoloscheletrico-e-connettivo/patologie-di-borse-sinoviali-muscoli-e-tendini/fibromialgia> [consultato il 07.08.2023].
- [4] Liptan GL. Fascia: A missing link in our understanding of the pathology of fibromyalgia. *J Bodyw Mov Ther*. 2010 Jan;14(1):3-12.
- [5] Inanici F, Yunus MB. History of fibromyalgia: past to present. *Curr Pain Headache Rep*. 2004 Oct;8(5):369-78.
- [6] Siracusa R, Paola RD, Cuzzocrea S, Impellizzeri D. Fibromyalgia: Pathogenesis, Mechanisms, Diagnosis and Treatment Options Update. *Int J Mol Sci*. 2021 Apr 9;22(8):3891.
- [7] <https://icd.who.int> [consultato il 09.08.2023].
- [8] Marques AP, Santo ASDE, Berssaneti AA, Matsutani LA, Yuan SLK. Prevalence of fibromyalgia: literature review update. *Rev Bras Reumatol Engl Ed*. 2017 Jul-Aug;57(4):356-363.
- [9] Wolfe F, Walitt B, Perrot S, Rasker JJ, Häuser W. Fibromyalgia diagnosis and biased assessment: Sex, prevalence and bias. *PLoS One*. 2018 Sep 13;13(9).
- [10] D'Agnelli S, Arendt-Nielsen L, Gerra MC, Zatorri K, Boggiani L, Baciarello M, Bignami E. Fibromyalgia: Genetics and epigenetics insights may provide the basis for the development of diagnostic biomarkers. *Mol Pain*. 2019 Jan-Dec;15.
- [11] Berwick R, Barker C, Goebel A; guideline development group. The diagnosis of fibromyalgia syndrome. *Clin Med (Lond)*. 2022 Nov;22(6):570-574.
- [12] Coles ML, Weissmann R, Uziel Y. Juvenile primary Fibromyalgia Syndrome: epidemiology, etiology, pathogenesis, clinical manifestations and diagnosis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2021 Mar 1;19(1):22.
- [13] Markkula R, Järvinen P, Leino-Arjas P, Koskenvuo M, Kalso E, Kaprio J. Clustering of symptoms associated with fibromyalgia in a Finnish twin cohort. *Eur J Pain*. 2009;13(7):744–50.
- [14] Antunes MD, Marques AP. The role of physiotherapy in fibromyalgia: Current and future perspectives. *Front Physiol*. 2022 Aug 16;13.
- [15] Sawaddiruk P, Paiboonworachat S, Chattipakorn N, Chattipakorn SC. Alterations of brain activity in fibromyalgia patients. *J Clin Neurosci*. 2017 Apr;38:13-22.
- [16] Chinn S, Caldwell W, Gritsenko K. Fibromyalgia Pathogenesis and Treatment Options Update. *Curr Pain Headache Rep*. 2016 Apr;20(4):25.
- [17] Henry DE, Chiodo AE, Yang W. Central nervous system reorganization in a variety of chronic pain states: a review. *PM R*. 2011 Dec;3(12):1116-25.
- [18] Bellato E, Marini E, Castoldi F, Barbasetti N, Mattei L, Bonasia DE, Blonna D. Fibromyalgia syndrome: etiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Pain Res Treat*. 2012.
- [19] Gyorfi M, Rupp A, Abd-Elsayed A. Fibromyalgia Pathophysiology. *Biomedicines*. 2022 Nov 29;10(12):3070.



- [20] Kulshreshtha P, Deepak KK. Autonomic nervous system profile in fibromyalgia patients and its modulation by exercise: a mini review. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2013 Mar;33(2):83-91.
- [21] Littlejohn G. Neurogenic neuroinflammation in fibromyalgia and complex regional pain syndrome. *Nat Rev Rheumatol*. 2015 Nov;11(11):639-48.
- [22] Tsigos C, Chrousos GP. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. *J Psychosom Res*. 2002 Oct;53(4):865-71.
- [23] Hawkins RA. Fibromyalgia: a clinical update. *J Am Osteopath Assoc*. 2013 Sep;113(9):680-9.
- [24] Martínez-Lavín M. Is fibromyalgia an autoimmune illness? *Clin Rheumatol*. 2021 Oct;40(10):3865-3866.
- [25] Metyas S, Rezk T, Arkefeld D, Leptich T. Autoinflammation and Immunomodulation in Inflammatory Fibromyalgia Syndrome- A Review. *Curr Rheumatol Rev*. 2017;13(2):98-102.
- [26] Bains A, Kohrman S, Punko D, Fricchione G. A Link Between Inflammatory Mechanisms and Fibromyalgia. *Adv Exp Med Biol*. 2023.
- [27] Choy EH. The role of sleep in pain and fibromyalgia. *Nat Rev Rheumatol*. 2015 Sep;11(9):513-20.
- [28] Liptan GL. Fascia: A missing link in our understanding of the pathology of fibromyalgia. *J Bodyw Mov Ther*. 2010 Jan;14(1):3-12.
- [29] Erdrich S, Hawrelak JA, Myers SP, Harnett JE. Determining the association between fibromyalgia, the gut microbiome and its biomarkers: A systematic review. *BMC Musculoskelet Disord*. 2020 Mar 20;21(1):181.
- [30] Park S, Kwon JS, Park YB, Park JW. Is thyroid autoimmunity a predisposing factor for fibromyalgia? A systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol*. 2022 Jun;40(6):1210-1220.
- [31] Ablin JN, Shoenfeld Y, Buskila D. Fibromyalgia, infection and vaccination: two more parts in the etiological puzzle. *J Autoimmun*. 2006 Nov;27(3):145-52.
- [32] Buskila D, Atzeni F, Sarzi-Puttini P. Etiology of fibromyalgia: the possible role of infection and vaccination. *Autoimmun Rev*. 2008 Oct;8(1):41-3.
- [33] Maffei ME. Fibromyalgia: Recent Advances in Diagnosis, Classification, Pharmacotherapy and Alternative Remedies. *Int J Mol Sci*. 2020 Oct 23;21(21):7877.
- [34] La riabilitazione multidisciplinare del malato reumatico, Susanna Maddali Bongi, Del Rosso Angela, 2015, prima edizione, p. 320-344
- [35] Fitzcharles MA, Shir Y, Ablin JN, Buskila D, Amital H, Henningsen P, Häuser W. Classification and clinical diagnosis of fibromyalgia syndrome: recommendations of recent evidence-based interdisciplinary guidelines. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013;2013:528952.
- [36] Plesner KB, Vaegter HB. Symptoms of Fibromyalgia According to the 2016 Revised Fibromyalgia Criteria in Chronic Pain Patients Referred to Multidisciplinary Pain Rehabilitation: Influence on Clinical and Experimental Pain Sensitivity. *J Pain*. 2018 Jul;19(7):777-786.
- [37] Saracoglu I, Akin E, Aydin Dincer GB. Efficacy of adding pain neuroscience education to a multimodal treatment in fibromyalgia: A systematic review and meta-analysis. *Int J Rheum Dis*. 2022 Apr;25(4):394-404.

- [38] 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.
- [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).
- [40] Giannotti E, Koutsikos K, Pigatto M, Rampudda ME, Doria A, Masiero S. Medium-/long-term effects of a specific exercise protocol combined with patient education on spine mobility, chronic fatigue, pain, aerobic fitness and level of disability in fibromyalgia. *Biomed Res Int*. 2014;
- [41] Masquelier E, D'haeyere J. Physical activity in the treatment of fibromyalgia. *Joint Bone Spine*. 2021 Oct;88(5):105202.
- [42] Assumpção A, Matsutani LA, Yuan SL, Santo AS, Sauer J, Mango P, Marques AP. Muscle stretching exercises and resistance training in fibromyalgia: which is better? A three-arm randomized controlled trial. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2018 Oct;54(5):663-670
- [43] 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.
- [44] Algar-Ramírez M, Úbeda-D'Ocasar E, Hervás-Pérez JP. Efficacy of manual lymph drainage and myofascial therapy in patients with fibromyalgia : A systematic review. *Schmerz*. 2021 Oct;35(5):349-359.
- [45] Li YH, Wang FY, Feng CQ, Yang XF, Sun YH. Massage therapy for fibromyalgia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.
- [46] Carbonario F, Matsutani LA, Yuan SL, Marques AP. Effectiveness of high-frequency transcutaneous electrical nerve stimulation at tender points as adjuvant therapy for patients with fibromyalgia. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2013 Apr;49(2):197-204.
- [47] Winkelmann A, Bork H, Brückle W, Dextl C, Heldmann P, Henningsen P, Krumbein L, Pullwitt V, Schiltenswolf M, Häuser W. Physiotherapie, Ergotherapie und physikalische Verfahren beim Fibromyalgiesyndrom : Aktualisierte Leitlinie 2017 und Übersicht von systematischen Übersichtsarbeiten [Physiotherapy, occupational therapy and physical therapy in fibromyalgia syndrome : Updated guidelines 2017 and overview of systematic review articles]. *Schmerz*. 2017 Jun;31(3):255-265.
- [48] *Esercizio terapeutico: fondamenti e tecniche*, Carolyn Kisner, 2019, settima edizione Piccin.
- [49] Christogianni A, Bibb R, Davis SL, Jay O, Barnett M, Evangelou N, Filingeri D. Temperature sensitivity in multiple sclerosis: An overview of its impact on sensory and cognitive symptoms. *Temperature (Austin)*. 2018 Sep 5;5(3):208-223.
- [50] Silva LAD, Tortelli L, Motta J, Menguer L, Mariano S, Tasca G, Silveira GB, Pinho RA, Silveira PCL. Effects of aquatic exercise on mental health, functional autonomy and oxidative stress in depressed elderly individuals: A randomized clinical trial. *Clinics (Sao Paulo)*. 2019;74:e322.
- [51] Jackson M, Kang M, Furness J, Kemp-Smith K. Aquatic exercise and mental health: A scoping review. *Complement Ther Med*. 2022 Jun;66:102820.
- [52] Campos DM, Ferreira DL, Gonçalves GH, Farche ACS, de Oliveira JC, Ansai JH. Effects of aquatic physical exercise on neuropsychological factors in older people: A systematic review. *Arch Gerontol Geriatr*. 2021 Sep-Oct;96:104435.

- [53] Júnior FA, Gomes SG, da Silva FF, Souza PM, Oliveira EC, Coelho DB, Nascimento-Neto RM, Lima W, Becker LK. The effects of aquatic and land exercise on resting blood pressure and post-exercise hypotension response in elderly hypertensives. *Cardiovasc J Afr.* 2020 May/Jun 23;31(3):116-122.
- [54] Medrado LN, Mendonça MLM, Budib MB, Oliveira-Junior SA, Martinez PF. Effectiveness of aquatic exercise in the treatment of inflammatory arthritis: systematic review. *Rheumatol Int.* 2022 Oct;42(10):1681-1691.
- [55] Aboarrage Junior AM, Teixeira CVS, Dos Santos RN, Machado AF, Evangelista AL, Rica RL, Alonso AC, Barroso JA, Serra AJ, Baker JS, Bocalini DS. A High-Intensity Jump-Based Aquatic Exercise Program Improves Bone Mineral Density and Functional Fitness in Postmenopausal Women. *Rejuvenation Res.* 2018 Dec;21(6):535-540.
- [56] Bidonde J, Busch AJ, Webber SC, Schachter CL, Danyliw A, Overend TJ, Richards RS, Rader T. Aquatic exercise training for fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Oct 28;(10):CD011336.
- [57] Rivas Neira S, Pasqual Marques A, Pegito Pérez I, Fernández Cervantes R, Vivas Costa J. Effectiveness of Aquatic Therapy vs Land-based Therapy for Balance and Pain in Women with Fibromyalgia: a study protocol for a randomised controlled trial. *BMC Musculoskelet Disord.* 2017 Jan 19;18(1):22.
- [58] Andrade CP, Zamunér AR, Forti M, Tamburús NY, Silva E. Effects of aquatic training and detraining on women with fibromyalgia: controlled randomized clinical trial. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2019 Feb;55(1):79-88.
- [59] Silva HJA, Lins CAA, Nobre TTX, de Sousa VPS, Caldas RTJ, de Souza MC. Mat Pilates and aquatic aerobic exercises for women with fibromyalgia: a protocol for a randomised controlled blind study. *BMJ Open.* 2019 Feb 19;9(2):e022306.
- [60] Lima TB, Dias JM, Mazuquin BF, da Silva CT, Nogueira RM, Marques AP, Lavado EL, Cardoso JR. The effectiveness of aquatic physical therapy in the treatment of fibromyalgia: a systematic review with meta-analysis. *Clin Rehabil.* 2013 Oct;27(10):892-908.
- [61] Galvão-Moreira LV, de Castro LO, Moura ECR, de Oliveira CMB, Nogueira Neto J, Gomes LMRS, Leal PDC. Pool-based exercise for amelioration of pain in adults with fibromyalgia syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Mod Rheumatol.* 2021 Jul;31(4):904-911.
- [62] Gavilán-Carrera B, Borges-Cosic M, Álvarez-Gallardo IC, Soriano-Maldonado A, Acosta-Manzano P, Camiletti-Moirón D, Carbonell-Baeza A, Casimiro AJ, Girela-Rejón MJ, Walitt B, Estévez-López F. Effectiveness of land- and water-based exercise on fatigue and sleep quality in women with fibromyalgia: the al-Ándalus quasi-experimental study. *Arch Phys Med Rehabil.* 2023 May 26:S0003-9993(23)00306-4.
- [63] Gusi N, Tomas-Carus P. Cost-utility of an 8-month aquatic training for women with fibromyalgia: a randomized controlled trial. *Arthritis Res Ther.* 2008;10(1):R24.
- [64] García-Hermoso A, Saavedra JM, Escalante Y. Effects of exercise on functional aerobic capacity in adults with fibromyalgia syndrome: A systematic review of randomized controlled trials. *J Back Musculoskelet Rehabil.* 2015;28(4):609-19.

- [65] Sevimli D, Kozaoglu E, Guzel R, Doganay A. The effects of aquatic, isometric strength-stretching and aerobic exercise on physical and psychological parameters of female patients with fibromyalgia syndrome. *J Phys Ther Sci*. 2015 Jun;27(6):1781-6.
- [66] Salm DC, Belmonte LAO, Emer AA, Leonel LDS, de Brito RN, da Rocha CC, Martins TC, Dos Reis DC, Moro ARP, Mazzardo-Martins L, Kwiecinski MR, Bobinski F, Salgado ASI, Cidral-Filho FJ, Martins DF. Aquatic exercise and Far Infrared (FIR) modulates pain and blood cytokines in fibromyalgia patients: A double-blind, randomized, placebo-controlled pilot study. *J Neuroimmunol*. 2019 Dec 15;337:577077.
- [67] Bote ME, García JJ, Hinchado MD, Ortega E. An exploratory study of the effect of regular aquatic exercise on the function of neutrophils from women with fibromyalgia: role of IL-8 and noradrenaline. *Brain Behav Immun*. 2014 Jul;39:107-12.
- [68] Effects of aquatic physical training on cardiac autonomic control and pain in women with fibromyalgia; Andrade CP, Zamuner AR, Forti M, Furlan R, Barbic F, Minonzio M, Silva E *European journal of preventive cardiology*, 2017, 24(2), 31.
- [69] Latorre PÁ, Santos MA, Heredia-Jiménez JM, Delgado-Fernández M, Soto VM, Mañas A, Carbonell-Baeza A. Effect of a 24-week physical training programme (in water and on land) on pain, functional capacity, body composition and quality of life in women with fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol*. 2013 Nov-Dec;31(6 Suppl 79):S72-80.
- [70] de Medeiros SA, de Almeida Silva HJ, do Nascimento RM, da Silva Maia JB, de Almeida Lins CA, de Souza MC. Mat Pilates is as effective as aquatic aerobic exercise in treating women with fibromyalgia: a clinical, randomized and blind trial. *Adv Rheumatol*. 2020 Apr 6;60(1):21.
- [71] Pérez de la Cruz S, Lambeck J. A new approach towards improved quality of life in fibromyalgia: a pilot study on the effects of an aquatic Ai Chi program. *Int J Rheum Dis*. 2018 Aug;21(8):1525-1532.
- [72] Assis MR, Silva LE, Alves AM, Pessanha AP, Valim V, Feldman D, Neto TL, Natour J. A randomized controlled trial of deep water running: clinical effectiveness of aquatic exercise to treat fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. 2006 Feb 15;55(1):57-65.
- [73] Tomas-Carus P, Gusi N, Häkkinen A, Häkkinen K, Raimundo A, Ortega-Alonso A. Improvements of muscle strength predicted benefits in HRQOL and postural balance in women with fibromyalgia: an 8-month randomized controlled trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 Sep;48(9):1147-51.
- [74] Galvão-Moreira LV, de Castro LO, Moura ECR, de Oliveira CMB, Nogueira Neto J, Gomes LMRS, Leal PDC. Pool-based exercise for amelioration of pain in adults with fibromyalgia syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Mod Rheumatol*. 2021 Jul;31(4):904-911.
- [75] Altan L, Bingöl U, Aykaç M, Koç Z, Yurtkuran M. Investigation of the effects of pool-based exercise on fibromyalgia syndrome. *Rheumatol Int*. 2004 Sep;24(5):272-7.
- [76] de Andrade SC, de Carvalho RF, Soares AS, de Abreu Freitas RP, de Medeiros Guerra LM, Vilar MJ. Thalassotherapy for fibromyalgia: a randomized controlled trial comparing aquatic exercises in sea water and water pool. *Rheumatol Int*. 2008 Dec;29(2):147-52.
- [77] Ngomane AY, Fernandes B, Guimarães GV, Ciolac EG. Hypotensive Effect of Heated Water-based Exercise in Older Individuals with Hypertension. *Int J Sports Med*. 2019 Apr;40(4):283-291.