

# Università degli Studi di Padova

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

## TESI DI LAUREA

### **Sviluppo ed erogazione in telemedicina di un intervento fisioterapico per adulti con artrite lupica. Efficacia su qualità di vita, fatigue, benessere mentale, attività di malattia e comportamenti sedentari.**

Development and delivery of a physical therapy intervention for adults with lupus arthritis via telemedicine and its efficacy on quality of life, fatigue, mental health, disease activity and sedentary behaviour.

RELATRICE: Prof.ssa Margherita Zen

LAUREANDA: Sara Bonato

<i>Indice</i>	
<b>Riassunto</b>	<b>1</b>
<b>Abstract</b>	<b>2</b>
<b>Introduzione</b>	<b>3</b>
<b>Capitolo 1 Il Lupus Eritematoso Sistemico</b>	<b>3</b>
<b>1.1 La patologia</b>	<b>3</b>
<b>1.2 Eziologia</b>	<b>3</b>
<b>1.3 Manifestazioni</b>	<b>5</b>
1.3.1 Interessamento muscolo-scheletrico	8
1.3.2 La fatigue	10
1.3.3 La qualità di vita	11
<b>1.4 Terapia</b>	<b>12</b>
<b>Capitolo 2 Il ruolo dell'esercizio fisico</b>	<b>13</b>
<b>2.1 Che cos'è l'esercizio fisico</b>	<b>13</b>
<b>2.2 Le evidenze sull'esercizio fisico</b>	<b>15</b>
<b>Capitolo 3 Avvento del Covid-19</b>	<b>17</b>
<b>3.1 Impatto sull'attività fisica</b>	<b>17</b>
<b>3.2 Indicazioni pre e post pandemia</b>	<b>18</b>
<b>Capitolo 4 Scopo dello studio</b>	<b>20</b>
<b>Capitolo 5 Materiali e metodi</b>	<b>22</b>
<b>5.1 Protocollo di studio</b>	<b>22</b>
<b>5.2 Ricerca bibliografica</b>	<b>22</b>
<b>5.3 Campione</b>	<b>23</b>
<b>5.4 Intervento</b>	<b>24</b>
5.4.1 Organizzazione dei gruppi di lavoro	24

5.4.2 Scale di misura	24
5.4.3 Questionario di monitoraggio intermedio	27
5.4.4. Aderenza al trattamento	28
5.4.5 Raccolta dati e analisi statistica	28
<b>Capitolo 6 Risultati</b>	<b>29</b>
6.1 La letteratura	29
6.2 Sviluppo delle sessioni	29
6.3 Composizione della popolazione di intervento	34
6.4 Aderenza e sicurezza al trattamento	36
6.5 Scale di valutazione	37
6.5.1 Popolazione totale	37
6.5.2 Confronto tra Gruppo A e Gruppo B	41
<b>Capitolo 7 Discussione</b>	<b>43</b>
<b>Capitolo 8 Limiti</b>	<b>47</b>
<b>Capitolo 9 Conclusioni</b>	<b>48</b>
<b>Capitolo 10 Bibliografia</b>	<b>49</b>
<b>Allegato 1</b>	<b>55</b>
<b>Allegato 2</b>	<b>57</b>

## **Riassunto**

**Background:** il Lupus Eritematoso Sistemico (LES) è una patologia autoimmune sistemica caratterizzata da manifestazioni eterogenee; i tratti in comune dei pazienti lupici sono però artromialgie, aumento della sedentarietà e della fatigue, riduzione della qualità di vita e del benessere psicologico. Durante la pandemia, a causa del distanziamento sociale si sono avute difficoltà all'accesso di ambienti chiusi come palestre, con conseguente aumento della sedentarietà. Tuttavia, tramite l'utilizzo del web si sono create modalità per esercizi home-based.

**Scopo:** creazione di un programma fisioterapico da svolgere a casa in pazienti adulti con LES, fruibile attraverso lezioni di gruppo online, e verifica dell'efficacia del programma su fatigue, attività di malattia, sedentarietà, qualità di vita e benessere mentale.

**Materiali e metodi:** è stata svolta una ricerca bibliografica degli ultimi 10 anni per identificare gli interventi più efficaci da effettuare in un programma trimestrale. Sono poi stati reclutati i partecipanti e divisi su base volontaria in due gruppi: Gruppo A, lezioni sincrone due volte a settimana via Zoom; Gruppo B, lezioni asincrone, con video su Youtube. I pazienti avevano età tra i 40 e i 65 anni, storia di atropatia lupica ma non artrite attiva al reclutamento. Gli outcome registrati nell'intervento sono stati: scala VAS adattata per l'attività di malattia, FACIT-F, IPAQ, HAQ, HADS al t0 (inizio del trattamento), t6 (6 settimane), t12 (12 settimane, termine del trattamento), t24 (12 settimane dalla fine nel trattamento) e t36 (24 settimane dalla fine del trattamento). Inoltre sono stati esaminati aderenza al trattamento ed effetti avversi. Per l'analisi statistica ci si è avvalsi del software SPSS.

**Risultati:** dalla ricerca bibliografica sono stati identificati 16 studi per stilare il programma di intervento. Sono così state pianificate lezioni di 50-55 min. Diciassette pazienti hanno concluso l'intervento per il Gruppo B, 7 per il Gruppo A. Le condizioni di partenza tra i due gruppi erano simili e durante lo studio non si sono evidenziate differenze tra Zoom e Youtube. La VAS\_ptgh, l'HADS e la FACIT hanno mostrato un miglioramento, dimostrando il beneficio portato dall'intervento, con permanenza dei risultati anche al t24 per l'HADS. L'HAQ score peggiora nell'intervento (t12), ma la severità resta invariata. L'IPAQ e le altre VAS adattate tendono a migliorare tra t0 e t12 per regredire nei follow-up. Il Gruppo A ha registrato aderenza alle lezioni maggiore. Gli effetti avversi sono stati riportati in 4 pazienti su 24. Non si sono osservate riacutizzazioni di malattia.

**Conclusioni:** le sedute di fisioterapia eseguite in modalità telematica hanno dimostrato una buona fattibilità e un'ottima sicurezza. L'intervento ha avuto complessivamente buoni risultati. Questo studio è stato il primo a dimostrare che interventi di questo tipo sono fattibili e sicuri in pazienti affetti da LES.

## **Abstract**

**Background:** Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is an heterogeneous autoimmune disease characterised by arthromyalgias, increased risk of sedentary lifestyle and fatigue, reduced quality of life and psychological wellbeing. During the pandemic, due to social distancing, there were difficulties in accessing closed environments such as gyms, with a consequent increase in sedentary lifestyles. However, in some cases logistical difficulties have been overcome through the use of the web, creating methods for home-based exercises.

**Aim:** to create a physical therapy program of exercises to perform at home for adult patients with SLE, achievable through online group sessions, and to verify the efficacy of this program on fatigue, disease activity, sedentary lifestyle, quality of life, and psychological wellbeing.

**Materials and methods:** a literature search of the latest 10 years was carried out to identify the most effective interventions to perform in a trimestral program. Subsequently, the participants were included and divided on a voluntary basis between Group A, which followed the sessions in synchronous mode twice a week via Zoom call, and Group B, which followed the sessions through a Youtube video in asynchronous mode. Participants should be 40 and 65 years old, with previous joint involvement but no acute arthritis at the time of inclusion into the study. Participants were evaluated by: a VAS suitable to detect disease activity, FACIT-F, IPAQ, HAQ, HADS at t0 (start of treatment), t6 (6 weeks after start), t12 (12 weeks after start, end of treatment), t24 (12 weeks after end of treatment) and t36 (24 weeks after end of treatment). Moreover, adherence to treatment and side effects were examined. Statistical analyses were performed using the SPSS software.

**Results:** sixteen studies were included to plan the trimestral program of intervention. The sessions were planned to last 50-55 minutes. Seventeen patients of Group B, which is the group with higher initial preference, finished the program, against 7 patients of Group A. Initial conditions between the two intervention groups were similar and there was no difference between groups during the study period and follow-up. Responses to VAS\_ptgh, FACIT and HADS evaluations showed an overall benefit of the subjects from the program, with similar results still at t24 for HADS score. HAQ score get worse in t12 but the severity has remained the same. IPAQ and other VAS suitable tend to get better in t0-t12 but decrease in follow up.. Group A showed a higher adherence to the sessions. Side effects were reported in 4 patients out of 24; no SLE flares were observed.

**Conclusions:** the physiotherapy sessions carried out via web instruments demonstrated good feasibility and excellent safety. The intervention had overall beneficial results. This study was the first to show that physical therapy programs on telemedicine are feasible and safe in SLE, although more research is needed to gather further evidence to refine the program.

## **Introduzione**

### **Capitolo 1 Il Lupus Eritematoso Sistemico**

#### **1.1 La patologia**

Il Lupus Eritematoso Sistemico (LES) è una patologia autoimmune, che può potenzialmente interessare ogni organo ed apparato (1-3). La prima definizione di “Lupus” risale al XIII secolo, data da Rogerius e determinata dalle manifestazioni cutanee facciali che ricordavano morsi di lupo a causa delle cicatrici o la maschera bianca del canide tra le guance ed il naso durante la comparsa dell'eritema a farfalla, mentre nel 1872 Kaposi ha identificato la natura sistemica della patologia (2). Il LES è causato da un'esagerata risposta autoimmune agli antigeni “self”, quindi quelli presenti su ogni cellula del corpo del paziente. Si caratterizza per andamento di tipo relapsing-remitting in cui le riacutizzazioni insorgono in modo imprevedibile provocando disabilità e danni a livello organico. La gravità della malattia, infatti, dipende non solo dal tipo di organi interessati e dal grado di flogosi generatasi, ma anche dal danno accumulato negli organi colpiti e dal concomitante deficit immunologico che predispone alle infezioni. Il disturbo può avanzare più o meno velocemente a qualsiasi età, e può associarsi a gravi esiti se non adeguatamente diagnosticato, trattato e monitorato (4-8). La prevalenza va dai 20 ai 150 pazienti ogni 100.000 persone, con trend in crescita negli ultimi anni (3, 9), affligge prevalentemente la popolazione femminile con un rapporto di 1:7-15 rispetto alla popolazione maschile. L'età di insorgenza dei primi sintomi solitamente coincide con l'adolescenza fino alla quarta decade di vita ma esordi più tardivi sono comunque possibili. Inoltre, data la variabilità delle manifestazioni, possono a volte occorrere anche diversi anni prima di avere una diagnosi (3, 10). La malattia colpisce raramente i bambini ed affligge persone di ogni provenienza etnica, anche se pazienti di origine africana o latino-americana presentano un rischio maggiore e possono avere un danno d'organo più elevato (9).

#### **1.2 Eziologia**

Non è stata ancora chiarita la noxa patogena responsabile dello sviluppo della malattia, tuttavia sono stati identificati vari fattori contribuenti (3).

Genetica: a livello immunitario, nonostante ci possano essere casi di LES determinati dalla mutazione di un singolo gene, solitamente si osserva la presenza di più varianti geniche che creano un effetto cumulativo sull'incapacità di selezionare adeguatamente cloni reattivi agli antigeni self.

Ambiente: esposizione al fumo di tabacco, ai raggi UV o ad alcuni ceppi virali può aumentare la probabilità di manifestare il LES. Per esempio, certi virus possono avere similitudini con antigeni self nella loro struttura proteica, creando una cross-reattività e selezione di cloni autoreattivi, ad esempio EBV e CMV.

Sesso: la presenza del cromosoma X contribuisce in modo ancora non del tutto chiarito all'insorgenza del LES in quanto la probabilità di manifestazione e severità dei sintomi aumenta se in presenza di corredi XXY rispetto all'XY, così come persone affette da Sindrome di Turner hanno un quadro più blando. La castrazione di maschi o femmine non sembra modificarne le espressioni, il che esclude la sola causa ormonale. Estradiolo e progesterone giocano un ruolo importante dal momento che in gravidanza ci sono livelli alterati di questi due ormoni rispetto alla popolazione sana e in questo periodo la malattia può aggravarsi o riacutizzarsi.

Regolazione epigenetica dell'espressione genica: qualsiasi fattore contribuisca all'acetilazione o metilazione del filamento di DNA, come ad esempio alcuni farmaci cardiologici, può modificare la trascrizione di alcuni geni chiave coinvolti nella regolazione del sistema immunitario, dunque nella patogenesi del LES.

Sistema immunitario: l'attivazione linfocitaria alla presentazione dell'antigene è amplificata, la presentazione stessa di antigeni sulla superficie cellulare dei linfociti T è maggiore, la produzione di interleuchine e proteine del complemento è alterata e di conseguenza anche l'apoptosi portando alla sopravvivenza dei linfociti T autoreattivi. I linfociti B hanno un ruolo centrale nell'innescare delle riacutizzazioni: producono autoanticorpi e processano gli epitopi antigenici cellulari; la presenza di linfociti B immaturi nel sangue periferico è più elevata rispetto ai soggetti sani. L'opsonizzazione del materiale nucleare ad opera degli anticorpi antinucleo (ANA) determina l'attivazione del complemento con successivo danneggiamento della cellula, dispersione del materiale nucleare che viene opsonizzato e fagocitosi ad opera delle mastcellule. La massiccia presenza di residui nucleari e l'inefficienza dell'opsonizzazione ad opera del complemento determina l'accumulo nei tessuti di frammenti che andrebbero normalmente smaltiti; la cascata infiammatoria viene, perciò, inevitabilmente attivata. Lo spettro degli autoanticorpi è molto diversificato, quindi ci sono gruppi cellulari che possono essere colpiti come cellule ematiche, linfociti, cardiociti e neuroni. La sindrome da anticorpi antifosfolipidi è un esempio dell'effetto che possono avere questi anticorpi, che aumentano l'espressione di molecole di adesione nel lume endoteliale e placentare, predisponendo a eventi trombotici e aborti spontanei.

Per quanto riguarda il rash cutaneo, viene scatenato dall'apoptosi dei cheratinociti a seguito dell'esposizione ai raggi UV, con rilascio di materiale nucleare; se la clearance sarà inefficiente allora si avrà la manifestazione cutanea tipica del LES (3).

### 1.3 Manifestazioni

L'American College of Rheumatology (ACR) e l'European League Against Rheumatism (EULAR) hanno identificato che, per classificare il LES, si debba riscontrare almeno una positività agli anticorpi anti-nucleo o ad altre indagini immunologiche. Se presente, si procede come segue:

- Valutazione dei criteri diagnostici aggiuntivi clinici come manifestazioni dermatologiche, fotosensibilità, ulcere orali, storia di coinvolgimento articolare, sierositi, nefrite, proteinuria, disturbi neurologici, disturbi ematologici. I criteri hanno diverso peso secondo una scala a punteggio definita dall'EULAR/ACR.
- Fare diagnosi diversa dal LES se ci sono ipotesi più probabili per i sopracitati criteri aggiuntivi
- Devono essere presenti almeno un criterio aggiuntivo ed un totale di almeno 10 punti alla scala EULAR/ACR
- Se vi sono diversi criteri afferenti ad uno stesso dominio della scala, fa riferimento quello con peso maggiore
- Non è necessaria la simultaneità dei criteri aggiuntivi (3).

Un'indagine del 2012 dell'Osservatorio nazionale sulla salute della donna ha riportato che possono volerci anche diversi anni per inquadrare la diagnosi (10) in quanto, come anticipato, i segni della malattia sono multiorgano.

Manifestazioni generali: febbre, fatigue, perdita di appetito e di peso, mal di testa sono le più tipiche e purtroppo aspecifiche manifestazioni. Contribuiscono perciò in maniera rilevante al ritardo nella diagnosi. Le cause della febbre sono da ricercare tra farmaci, autoreattività o infezioni, l'anamnesi gioca in questo senso un ruolo fondamentale. Gli sbalzi di peso, oltre ad inappetenza, possono essere secondari a nefropatia o tiroidopatia. Pur presentando gli stessi sintomi, il LES deve essere differenziato da altri stati patologici a volte concomitanti come fibromialgia, disordini ormonali, infezioni, altre sindromi autoimmuni.

Manifestazioni immunologiche: si evidenziano nella positività di ANA e di altri anticorpi che riconoscono antigeni nucleari estraibili. Inoltre è associata la riduzione delle proteine C3 e C4 come conseguenza della persistente attivazione complementare.

Manifestazioni muscolo-scheletriche: il 95% dei pazienti, durante le riacutizzazioni, può sviluppare un caratteristico dolore simmetrico alle piccole articolazioni di mani, polsi e ginocchia, oppure artrite franca non deformante. Altre manifestazioni meno frequenti possono essere osteonecrosi avascolari, miopatie o miositi.

Manifestazioni mucocutanee: sono presenti nell'80% dei pazienti con diagnosi di LES e, alcune di loro, corrispondono agli aspetti più spesso caratteristici ed identificabili della patologia. Si dividono in specifiche e non specifiche e possono durare da settimane a mesi. Tra le manifestazioni specifiche vi sono:

- Lupus Eritematoso Cutaneo Acuto: rash malare che può coinvolgere interamente guance e naso oppure presentarsi come macule o papule alle stesse aree. Nella fase di risoluzione indurisce e presenta scaglie.
- Lupus Eritematoso Cutaneo Subacuto: può presentarsi diffusamente con aree papulosquamose simili alla psoriasi o anularipolicicliche, simili all'eritema migrante, dove si desquama solo l'anello esterno della placca. È fotosensibile, non indurisce e non lascia cicatrici. Determinate terapie sono correlate con la sua comparsa.
- Lupus Eritematoso Cutaneo Cronico: include il lupus discoide, il più frequente il quale porta a cicatrici post-lesione, il chilblain lupus erythematosus (geloni, chiamato così perché insorge a mani e piedi ed in condizioni di basse temperature), la panniculite ed il lupus tumido.

Tra le manifestazioni aspecifiche, alcune delle quali producono lesioni cutanee, si annoverano: fotosensibilità, vasculite leucocitoclastica, alopecia, tromboflebite, livedo reticularis, fenomeno di Raynaud, vasculopatia oclusiva, ulcere venose, noduli reumatoidi, eritema multiforme, orticaria, acanthosis nigricans.

Manifestazioni renali: nella quasi totalità dei casi, depositi di immunoglobuline sono stati reperiti nei campioni renali ispezionati, tuttavia solo circa la metà dei pazienti sviluppa una clinica sintomatica come nefrite. L'insufficienza renale, acuta o cronica, è tra le maggiori cause di morte dei pazienti in stadio avanzato, insieme alla sepsi. La classificazione della nefrite lupica avviene attraverso biopsia.

Manifestazioni neuropsicologiche: l'interessamento neuropsichiatrico interessa tra il 25 e il 75% dei pazienti e la loro incidenza è stata correlata con la massiccia presenza di APL che parrebbe anticipare la presenza dei sintomi neurologici nell'81% dei casi. Epilessia, meningite asettica, mielopatia, neuropatia ottica, disturbi demielinizzanti, mielite trasversa che spesso coincide con la riacutizzazione del LES, ictus, TIA, emicranie, neuropatie periferiche, craniali o autonome sono le forme più frequenti che assume il coinvolgimento del Sistema Nervoso Centrale. Gli aspetti psichiatrici che accompagnano questi quadri, per esempio la depressione o l'ansia, non è chiaro se dipendano dal danno al SNC, dai farmaci o da altre cause.

Manifestazioni polmonari: si annoverano in questa categoria la sierosite (pleurite spesso verificatasi con pericardite), la polmonite lupica, l'interstiziopatia lupica, l'embolia polmonare, l'ipertensione polmonare, e l'emorragia alveolare a dimostrazione del coinvolgimento vascolare.

Manifestazioni gastrointestinali: le ulcere orali sono le più comuni, particolarmente nella porzione centrale del palato duro a livello della giunzione col palato molle, nella mucosa orale, gengivale e talvolta nel setto nasale anteriore a causa di candidosi. Nausea e dispepsia sono piuttosto frequenti. Più raramente il paziente riferisce dolore, effetto dovuto a: peritonite, pleurite, pancreatite, vasculite mesenterica o infarto intestinale. Cute e mucose possono diventare itteriche secondariamente a epatite lupica. Il principio di questi disturbi può essere primariamente il tratto gastrointestinale colpito o l'effetto indesiderato della terapia farmacologica assunta.

Manifestazioni cardiovascolari: il danno macrovascolare che predispone a cardiopatie è motivo solitamente di infarto, scompenso cardiaco, pericardite, miocardite ed endocardite asettica, i quali si presentano con dolore toracico, edemi declivi, angina, dispnea, ecc. Tra le vasculopatie bisogna invece citare il fenomeno di Raynaud a dita, orecchie, naso e lingua; esso è presente in un terzo dei pazienti tra i sintomi d'esordio e raramente evolve in ischemia e ulcere. I pazienti possono inoltre presentare livedo reticularis.

Manifestazioni oculari: la cheratocongiuntivite secca è tra le più frequenti patologie che affligge il paziente con LES, meno comuni sono la congiuntivite, l'episclerite, la cheratite interstiziale, la sclerite nodulare, l'uveite e la coroidopatia. La retinopatia lupica è causata da infiltrati fibrillari vasali che causano spasmi arteriosi e trombosi diffuse. Il danno al secondo nervo cranico è in comunicazione con la presenza di queste disfunzioni, probabilmente per la causa ischemica.

Manifestazioni ostetriche: sono frequenti le gravidanze con complicazioni, da aborto spontaneo a morte fetale, ritardi nella crescita fetale, morte alla nascita. Il motivo va ricercato nella presenza di anticorpi che, insieme al complemento, reagiscono con gli antigeni fetali; questo interessa una percentuale di pazienti che varia dal 10% al 50% a seconda delle casistiche. Inoltre, il 2% dei bimbi di mamme con positività per l'anticorpo anti-Ro52 avrà il cosiddetto lupus neonatale a causa degli anticorpi materni che superano la barriera placentare. Per questi motivi, è consigliabile programmare una gravidanza durante i periodi di remissione.

Manifestazioni endocrine: l'esistenza di anticorpi antitireoperossidasi e anticorpi antitireoglobulina provoca disfunzioni tiroidee nel 3-24% delle persone con LES, più che in quelle geneticamente predisposte. Il diabete è poco comune e la sua insorgenza è più probabilmente attribuibile all'effetto iatrogeno della terapia; alla terapia steroidea prolungata si collegano anche fratture secondarie ad

osteoporosi (5 volte più comuni nel lupus) ed ipopituitarismo come effetto secondario del trattamento cortisonico. Ulteriormente, la bassa esposizione solare necessita di supplemento di Vitamina D.

Manifestazioni ematologiche: è presente una generale pancitopenia tra cui spicca la linfopenia, oltre ad anemia emolitica.

Annoverabile nel quadro italiano è un'indagine conoscitiva da parte dell'Osservatorio Nazionale sulla Salute della Donna del 2012 in merito all'esperienza e l'impatto del LES con la propria vita. Sono state intervistate 329 donne con età media di 43 anni, tra 20 e 65 anni, e raccolti i dati epidemiologici. Tra le informazioni demografiche si nota che metà di loro ha il diploma delle superiori ed il 25% la laurea; il 47% è madre, il 45% proviene dal Nord-Ovest. Nell'analisi della sintomatologia pre-diagnosi che ha indotto le pazienti a rivolgersi ad un medico, primariamente ci sono dolori muscolari e articolari nel 75% dei casi, fatigue nel 63%, dopodiché eritemi o lesioni cutanee e successivamente febbre ricorrente; seguono altri sintomi come perdita di peso, aborti spontanei, fenomeno di Raynaud, ecc. Il primo medico presso cui le pazienti hanno richiesto visita era nel 60% dei casi il medico di medicina generale, nel 12% dei casi il dermatologo, nell'8% il reumatologo. Il tempo medio intercorso dalla comparsa dei sintomi alla diagnosi è 3 anni, il medico che l'ha posta nel 50% dei casi è stato un reumatologo, nel 14% l'immunologo, nel 11% il dermatologo. Ogni donna, al momento dell'indagine, assumeva mediamente 3 farmaci; solo il 57% però si dichiarava soddisfatta della propria terapia in relazione ai benefici apportati. Tutto il campione però identificava effetti collaterali negativi di varia natura secondariamente alla terapia, con una media di 4-5 effetti indesiderati espressi a donna. I sintomi riferiti più pesanti della patologia sono rispettivamente: fatigue (71%) con una prevalenza maggiore rispetto all'età della diagnosi, artromialgie (68%), ansia/depressione (42%), fotosensibilità (40%), ed a seguire altri come il senso di solitudine. È stato inoltre richiesto di dare un punteggio su come dolore e fatigue impattano sulla qualità di vita delle pazienti in una scala da 0 a 10: in media l'impatto del dolore è stato di 5,7 e quello della fatigue di 6,9 su 10. Sono state espresse molte rinunce o limitazioni delle attività a causa del LES tra cui ci sono: attività fisica, attività domestiche, lavoro, passeggiare, viaggiare, avere gravidanze o avere tempo adeguato per la cura dei figli, avere tempo per seguire i propri hobby o le proprie uscite. Nonostante il 97% avesse richiesto esenzione per patologia, solo il 19% delle spese sostenute per il lupus è stato completamente rimborsato. (10)

### 1.3.1 Interessamento muscolo-scheletrico

La tipica manifestazione muscoloscheletrica del LES è una poliartrite simmetrica delle piccole articolazioni delle mani e dei piedi, come le interfalangee prossimali e distali o le metacarpofalangee. L'interessamento di ginocchio, spalle, caviglie e gomiti è possibile ma meno comune; raramente vi

sono artropatie cervicali. (11) L'artrite lupica ha un'incidenza che varia dal 69 al 95% dei pazienti, al momento della diagnosi è nella quasi totalità dei casi già presente, colpisce inoltre tutte le etnie senza differenze di prevalenza (12). Talvolta, è presente una artropatia di Jaccoud con prevalenza dal 2,8% al 3,5% ed è correlata a durata della malattia, lassità legamentosa, alla cosindrome di Sjogren. Attraverso indagini ad ultrasuoni si è rilevato che le tendinopatie alle mani sono presenti nel 44% dei pazienti con LES anche se la malattia potrebbe di per sé non esserne l'unica causa, per esempio la tenopatia achillea e patellare possono essere determinate sia dal LES che dalla terapia. Il Rhupus (da Systemic Lupus Erythematosus e Rheumatoid Arthritis) ed è una sindrome in cui c'è coesistenza di segni tipici del LES e dell'artrite reumatoide, i pazienti generalmente presentano deformità erosive, sinovite cronica e imaging alla radiografia uguale all'artrite reumatoide ed è presente nel 5% per pazienti con LES (11). L'infiammazione poliarticolare può durare da poche ore a mesi, con

compresenza di rigidità mattutina. L'interessamento articolare può avere pattern aggiuntivo (12).

Le artralgie diffuse, perduranti a volte mesi, sono uno dei principali fattori che contribuiscono ad una bassa qualità di vita percepita dai pazienti. È importante sottolineare che l'accertamento svolto dai sanitari attraverso la clinica sottostima spesso il coinvolgimento articolare rispetto a quanto riferito dai pazienti stessi e alle indagini strumentali. Lo stesso Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 200 (SLEDAI 2k) attribuisce 4 punti solo se presente artrite in almeno 2 articolazioni francamente infiammate, non valuta le artromialgie in assenza di franca artrite né la disabilità lavorativa secondaria all'interessamento articolare progressivo. Il British Isle Lupus Assessment Group (BILAG-2004) è una

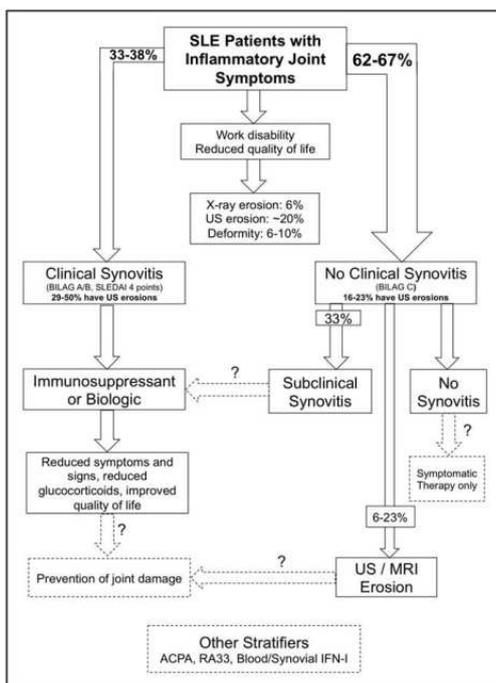


Immagine tratta dall'articolo di Khaled Mahmoud et al. (11)

scala che, come lo SLEDAI, valuta la gravità del coinvolgimento organico del LES e profila il paziente a seconda degli items coinvolti. Tiene in considerazione segni e sintomi che vanno dal solo dolore articolare all'artrite, ma non coinvolge gli aspetti legati alla partecipazione e delle attività quotidiane. L'imaging può essere utile per monitorare i pazienti asintomatici con positività all'esame strumentale oppure per valutare la risposta alla terapia: la radiografia veniva inizialmente utilizzata per distinguere l'artrite di Jaccoud, il Rhupus e l'artropatia non erosiva, ma ora vengono incluse anche altre tecniche diagnostiche. Gli ultrasuoni (US), per esempio, hanno dimostrato una utilità interessante: secondo un'indagine (11), il 17% dei pazienti positivi alla SLEDAI non aveva artrite

rilevabile agli US, ma circa un quinto dei pazienti negativi alla clinica aveva coinvolgimento attivo articolare o tendineo. Questo esame consente anche di monitorare la risposta alla terapia in quanto è generalmente possibile osservare maggiore risposta ai cortisonici rispetto al quadro squisitamente clinico. Nel 45% dei pazienti con artralgia si rilevano inoltre erosioni alle ossa carpali attraverso risonanza magnetica. Per quanto riguarda l'ipotesi del meccanismo erosivo, si ritiene che la sinovia possa essere up-regolata in risposta all'interferone di tipo 1 e, analizzando i fattori proinfiammatori, si ritiene possibile un'attivazione simile all'artrite reumatoide ma con anticorpi propri del LES. Si ricorda, infatti, come, per questa patologia, dolore ed edema non sono correlati col grado del danno osteoarticolare. La diagnosi differenziale deve escludere la presenza di artrite settica ed osteomielite, che possono cronicizzare ed interessare più di un'articolazione, una frattura od una necrosi asettica ischemica (12). Un accento va posto sulla consapevolezza che, nonostante per l'artrite ci siano terapie molto efficaci, per le artromialgie la gestione è notevolmente più complessa in quanto il dolore tende ad avere componenti neuroplastiche che debilitano il paziente. Per contro, prescrivere una terapia più pesante comporta il rischio di effetti indesiderati e controindicazioni; il cortisone è una soluzione che spesso aiuta a ridurre il dolore ma nel lungo periodo comporta pesanti implicazioni.

### 1.3.2 La fatigue

La fatigue è un sintomo non specifico di cui non è chiara la causa esatta, presumibilmente è multifattoriale (2). E' il sintomo più presente del LES, sia tra quelli fisici che tra quelli psicologici, con una prevalenza che va dal 50 al 90% ed aumenta con gli anni. Impatta in modo maggiore sulle attività di vita rispetto anche al dolore, risultando il sintomo più debilitante (1, 10). Viene definita come una stanchezza schiacciante, un senso di esaurimento che non si risolve né col riposo né col sonno. Diminuisce la concentrazione e la fatigue affligge tempo libero e lavoro, causando disabilità ed implicando impegno del servizio sanitario; tuttavia, l'80% dei pazienti afferma che la fatigue non è adeguatamente gestita all'interno del loro progetto terapeutico. E' più debilitante in presenza di fattori associati come disturbi del sonno, inattività, fattori psicologici come ansia, depressione, percezione di mancanza di supporto sociale, dolore cronico come fibromialgia, ed in presenza di obesità; altri meccanismi come la reattività della malattia o l'uso di determinati farmaci piuttosto che altri contribuisce alla gravità della fatigue (1).

La letteratura suggerisce una sana quotidianità composta da abitudini di vita salutari per ridurre fatigue e disturbi legati alla sfera dell'umore (9). Uno studio sull'efficacia di svariate tipologie di terapia per ridurre la fatigue ha rilevato come l'integrazione di vitamina D riduca anche l'esacerbazione clinica della patologia di base (1). Una scoperta interessante è stata fatta all'interno di un trial osservazionale (13) dove nei pazienti con LES inattivo, rispetto al gruppo controllo di

persone sane inattive, è stato osservato aumento del lavoro respiratorio con pattern più rapido e superficiale alla prova da sforzo con treadmill, diminuita funzionalità respiratoria e ridotta diffusione tissutale di ossigeno in assenza di alterazioni polmonari. Ad una indagine più approfondita attraverso EMG, i muscoli respiratori sono stati trovati suscettibili di fatigue, l'ossigeno consumato al minuto e il volume di aria ventilato erano inferiori. Il drive respiratorio superficiale e rapido sarebbe quindi un tentativo di ridurre il lavoro dei muscoli respiratori affetti da fatigue, con diminuzione della performance in esercizio.

### 1.3.3 La qualità di vita

La European League Against Rheumatism (EULAR) raccomanda di indagare la qualità di vita nei pazienti reumatologici (43). Questo aspetto è fortemente compromesso nel LES: gli effetti collaterali dei farmaci ed i disturbi muscoloscheletrici che insorgono nelle riacutizzazioni sono correlati strettamente alla sua bassa percezione più che alla malattia in se stessa (9, 11, 14). Artralgie e fatigue sembrano essere i fattori maggiormente implicati nella quotidianità, molto disabilitante per la partecipazione alla vita sociale è anche l'alterazione emotiva da ansia e depressione che è presente almeno nel 40% dei pazienti (10). Il quadro è peggiorato da sedentarietà ed effetti indesiderati della farmacoterapia (11). Alcuni autori in uno studio multi-etnico e multicentrico negli Stati Uniti su pazienti adulti hanno stabilito che c'è un aumento statisticamente significativo in alcune aree della Short Form a 36 item che indaga la qualità di vita. Non sono però riusciti a stabilire un tempo minimo dopo cui la bassa attività di malattia o la remissione hanno effetto, ma presumibilmente occorrono diversi anni. I dati risentono comunque dei drop che hanno interessato soprattutto i pazienti della fascia sociale più disagiata che hanno partecipato a pochi follow-up; gli stessi comprendevano il 24,5% del campione con etnia prevalentemente di ispanici ed africani e mostravano i più alti danni d'organo.

Il rapporto che c'è con buona dieta, attività fisica aerobica ed abitudini come l'uso di tabacco è stato indagato all'interno di una revisione sistematica (9) dove sono stati esclusi solo i pazienti con lupus discoide e con insufficienza renale. Il tabacco è associato a qualità di vita più bassa ed aumento del rischio di manifestazioni cutanee, l'esercizio fisico aerobico si è dimostrato utile soprattutto per la capacità funzionale con pochi risultati sull'aspetto emotivo. Nello specifico, all'interno della revisione sistematica sono stati considerati 7 studi che indagavano il ruolo dell'attività fisica: 4 RCT, 2 non-RCT ed uno studio caso controllo. I singoli studi prevedevano esercizio aerobico, training resistivo ed esercizi di flessibilità. 5 studi hanno dimostrato come l'esercizio fisico, in qualsiasi forma venisse erogato, migliorava la capacità funzionale. Gli outcome erano consumo massimo di ossigeno, tolleranza all'esercizio, velocità massima, forza muscolare, frequenza cardiaca. 4 studi valutavano

anche le fatigue con diminuzione statisticamente significativa dell'impairment. 3 studi comprendevano anche ansia, depressione e qualità di vita; però solo in uno c'è stata variazione significativa di ansia e depressione. La dieta è stata identificata come un ottimo promotore di buona qualità di vita, oltre a ridurre il rischio cardiovascolare e a modificare l'insorgenza di acuzie. Non ci sono diete migliori di altre purché contengano un buon apporto di acidi grassi polinsaturi (prevalentemente presenti nei prodotti ittici di provenienza oceanica) in quanto una loro integrazione quotidiana migliora i sintomi muscoloscheletrici, neuromotori e cutanei. Questa revisione ha purtroppo però considerato solo pazienti con LES lieve-moderato.

#### **1.4 Terapia**

La presa in carico farmacologica ha lo scopo di controllare l'infiammazione e di modulare la risposta generalmente abnorme dei linfociti T e B. L'inibizione della ciclossigenasi-2 riduce non solo l'infiammazione, ma anche promuove l'apoptosi dei linfociti T autoreattivi; un ulteriore obiettivo farmacologico è poi l'inibizione dell'interferone. Glucocorticoidi, FANS, antimalarici ed immunosoppressori sono i farmaci che generalmente vengono utilizzati, la maggior parte di essi ha un buon profilo di sicurezza con relativamente pochi e ben controllabili effetti collaterali (3).

È importante segnalare come la terapia ottimale per le artralgie senza altro danno d'organo o altra attività di malattia non è ancora stata trovata: per l'uso episodico, i FANS sono i farmaci prescritti più frequentemente, con stretto monitoraggio renale. Se controindicati, gli antimalarici (idrossiclorochina, mepacrina) ed i cortisonici sono la terapia di seconda scelta. I cortisonici sono un pilastro della terapia del LES, ma il loro dosaggio dev'essere ridotto rapidamente a causa degli effetti indesiderati. Per un décalage sicuro e celere del cortisone è utile l'associazione con antimalarici od immunosoppressori (metotrexato, leflunomide, azatioprina, micofenolato, ciclosporina, tacrolimus, ciclofosfamide, belimumab, anifrolumab, rituximab), la stessa scelta terapeutica è efficace in caso di scarsa responsività alla cortisonicoterapia.

L'azatioprina, gli inibitori della calcineuria ed il micofenolato sono immunosoppressori di supporto con ottimo rapporto efficacia-tossicità anche in caso di coinvolgimento renale. Inoltre è raccomandato l'uso di creme solari con elevata protezione anti UV-A ed UV-B per la prevenzione di rash cutanei (15).

## Capitolo 2 Il ruolo dell'esercizio fisico

### 2.1 Che cos'è l'esercizio fisico

Per attività fisica s'intende qualsiasi movimento del corpo, prodotto dalla contrazione dei muscoli scheletrici, che causa un aumento sostanziale del consumo di energia. Tra i suoi principi si includono diverse parole chiave:

- **Adattamento:** proprietà di un organismo di rispondere agli stimoli che turbano l'equilibrio interno del corpo
- **Overtraining:** processo fisiologico a seguito del quale si verificano stanchezza e stress psicofisico a causa dell'incapacità dell'organismo di adattarsi allo sforzo o per sovraccarico eccessivo o per sovraccarico eccessivo relativo, cioè quando il corpo non sottostà al necessario riposo che altrimenti consentirebbe l'adattamento
- **Intensità**
  - **Sovraccarico:** carico che promuove adattamento, quello che è superiore al normale carico muscolare a cui il muscolo è abituato. In soggetti allenati deve essere applicato un carico superiore ad almeno il 70% del carico massimo, espresso come percentuale rispetto alla frequenza cardiaca massima o al consumo di ossigeno. In soggetti anziani o non allenati è sufficiente superare il 40-50%.
  - **Specificità:** fenomeno secondo cui si adattano solo i muscoli ed i sistemi energetici coinvolti nell'esercizio allenante
  - **Reversibilità:** transitorietà dell'adattamento che comincia subito dopo aver interrotto l'allenamento. In poche settimane si perdono le performance acquisite.
- **Supercompensazione:** processo fisiologico che consente al corpo l'adattamento. Dopo un misurato stress c'è una fase catabolica fisiologica seguita, dopo adeguato riposo, da una fase anabolica di portata superiore che consente al corpo stesso di avere performance più elevate.
- **Recupero:** fase di riposo tra sessioni allenanti, fondamentale per la supercompensazione. Varia a seconda dello scopo dell'esercizio svolto perché recuperi diversi interessano sistemi energetici diversi.
- **Fatica:** muscolare quando c'è una riduzione dell'ampiezza del muscolo di rispondere ad un segnale neuronale, praticamente una riduzione della capacità del muscolo di contrarsi; cardiopolmonare quando c'è una riduzione della capacità dell'organismo di trasportare ed utilizzare efficientemente l'ossigeno ai muscoli.

- Resistenza: muscolare quando si intende la capacità di un singolo muscolo o un gruppo ristretto di muscoli di effettuare contrazioni ripetute in un certo tempo; cardiovascolare quando c'è la capacità del corpo di effettuare un lavoro prolungato con un insieme di grossi gruppi muscolari nel tempo.
- Sistemi energetici e riposo:
  - Sistema anaerobico alattacido: sfrutta come motore ioni fosfati attraverso molecole come fosfocreatina e ATP. A seconda della qualità di muscoli coinvolti e lavoro necessario, si esaurisce in 1 minuto in caso di camminata ed in in 5-8 sec in caso di sprint.
  - Sistema anaerobico lattacido: utilizza la creazione di ATP a partire dai depositi muscolari di glicogeno, in presenza di scarsità di ossigeno o all'inizio dell'attività fisica entro i primi 60-180 sec.
  - Sistema aerobico: interviene dopo il primo 1-4 minuti di attività sportiva ed utilizza il trasporto di ossigeno per produrre la maggior quantità di ATP.

L'allenamento può essere strutturato come:

- Continuo: generalmente di durata 20-60 min. Utilizzare attività che coinvolgo globalmente il corpo, in alternativa usare piccoli pesi in esercizi isometrici aggiungendo componenti isotoniche. Effetto: aumento dell'endurance
- A intervalli: solitamente utilizzare intervalli di attività di 1-3 min (ma anche di pochi secondi) per grandi gruppi muscolari alternati a periodi di riposo lunghi una volta e mezza, iniziando da attività leggere fino a pesanti. Effetto: aumento dell'endurance
- A circuito: coinvolge solitamente grossi gruppi muscolari. Utilizza una serie di esercizi da ripetere più volte. Effetto: aumento dell'endurance e della forza
- A circuito ad intervalli: insieme delle precedenti due modalità. Effetto: aumento dell'endurance e della forza.

Come misurare il carico di lavoro:

- Metabolic Equivalent of Task (Met): unità di misura del consumo di ossigeno in varie attività. 1 Met: 3,5 ml di ossigeno ogni kilo corporeo al minuto. 1Met: 3,5ml O<sub>2</sub>/kg/min. Stare seduti consuma circa 1 MET.

- Calorie: altra misura del dispendio energetico. Indica il valore energetico (dell'esercizio) che comporta dispendio da parte del corpo. È in relazione al consumo di ossigeno per effettuare quell'esercizio. Si misura in Kcal/min.

- frequenza cardiaca massima (FCmax): massima frequenza misurata attraverso un test da sforzo. È presente una relazione lineare tra l'aumento della frequenza cardiaca ed il consumo di ossigeno. La relazione è però lineare a singolo soggetto però, quindi va rispettata l'individualità del metabolismo, della frequenza cardiaca a riposo e sotto sforzo.
- peso sollevato (1RM): carico massimo che può essere sollevato in una singola ripetizione massimale
- consumo di ossigeno massimo (VO2max): è un indice della tolleranza allo sforzo. Capacità del corpo di utilizzare l'ossigeno disponibile a livello muscolare, è una misura quindi anche della capacità di trasporto dei gas in periferia. Può essere espresso in: ml di O<sub>2</sub>/min, litri/min o in relazione alla massa del soggetto con ml/kg/min. A parità di tempistiche e tipologia di esercizio, è maggiore in soggetti non allenati che allenati.
- fatica: c'è associazione tra fatica percepita durante l'esercizio e percentuale rispetto alla FCmax, quindi c'è associazione anche rispetto alla VO2max. Utilizzare scale validate per rilevare la dispnea o la fatica da come esito avere una stima del consumo di ossigeno

Nella tabella sono rappresentate approssimativamente delle conversioni tra lo sforzo richiesto per attività leggere, intermedie e pesanti. Le percentuali della VO2max possono essere trasferite anche alla FCmax.

(16)

Attività	VO2max	MET	Borg dispnea modificata
Leggera	<60%	1,5-4	1-3
Intermedia	60-80	4-6	4-6
Pesante	>80%	6-8	7-10

Tabella.1. Corrispondenza tra l'intensità di attività fisica, il consumo di ossigeno e la dispnea corrispondente. VO2max: consumo massimo di ossigeno

## 2.2 Le evidenze sull'esercizio fisico

L'attività fisica moderata-intensa, più che quella leggera, riduce il rischio cardiovascolare. Qualsiasi attività fisica, comunque, è associata ad una riduzione delle molecole proinfiammatorie, minore spessore della tunica intima carotidea, aumento della sensibilità insulinica, rafforzamento del sistema immunitario, riduzione delle infezioni respiratorie, riduzione della depressione, ansia e promozione del sonno e del senso di benessere (17, 18).

Nel LES la sedentarietà peggiora la mortalità (9) ed il 25% dei pazienti passa almeno 6 ore al giorno in attività sedentarie (18), addirittura il 60% non raggiunge la quota di attività fisica raccomandata dalla WHO per la prevenzione del rischio cardiovascolare (19): almeno 75 minuti a settimana di attività fisica intensa o almeno 150 minuti a settimana di attività moderata. La quantità ideale sarebbe tra i 150 minuti e i 300 minuti di attività moderato-intensa. A questo proposito alcuni autori ipotizzano che per certi pazienti la sedentarietà sia il risultato della paura di provocare riacutizzazioni o danni attraverso l'attività fisica (9).

Una vita attiva riduce le artralgie e la fatigue ma ci sono evidenze limitate al riguardo (9). La difficoltà sta nel fatto che è difficile monitorare esattamente in un certo tempo l'attività fisica di una persona nel corso non solo di una giornata ma anche di una o più settimane, i questionari sovrastimano il moto effettivamente svolto, nelle revisioni sistematiche poi è probabile comparare studi con diversi tipi di intervento. Per comparare i due metodi di valutazione, uno studio (18) ha utilizzato un accelerometro indossato per più di una settimana al fine di monitorare i comportamenti sedentari dopo aver educato i pazienti ai benefici dell'attività fisica. Questo accelerometro misurava sostanzialmente quanta distanza veniva percorsa dalla persona, come un tracciatore GPS. I pazienti ingaggiati, sottoposti quindi ad un questionario in cui veniva richiesta la loro attività fisica nel periodo di tempo considerato, esprimevano dati maggiori rispetto a quelli effettivi dimostrando dissonanza tra quanto percepito e quanto oggettivato.

La qualità della vita risponde positivamente all'allenamento, ma è stata rilevata solo in studi di alta qualità (9). Diversi studi affermano che l'esercizio aerobico è sicuro (9, 18) ma sono stati considerati solo pazienti senza insufficienza renale, non trapiantati ed in stato emodinamico stabile, con attività di malattia al massimo lieve-moderata. Inoltre suggeriscono di dosare attentamente attività più impegnative a causa dell'ipertensione di cui spesso soffrono i pazienti con LES, incompetenza cronotropica, maggiore consumo di ossigeno, maggiore suscettibilità ischemica tessutale e BMI maggiore rispetto alla stessa popolazione sana e sedentaria. Partendo dal presupposto che c'è necessita di integrare la capacità cardiovascolare, l'efficienza dei circuiti ossidativi muscolari e la funzionalità ventilatoria per sostenere l'attività fisica, è stato ipotizzato che nel LES ci sia difficoltà ad estrarre l'ossigeno ematico da parte delle cellule muscolari, e che questo sia il meccanismo più probabile che porta alla capacità cardiovascolare ridotta. Occorre un monitoraggio attento delle possibili complicanze e preferire, in caso di pazienti anziani o decondizionati, intensità moderate (18). Attualmente non sono stati trovati esercizi migliori di altri (9).

## Capitolo 3 Avvento del Covid-19

### 3.1 Impatto sull'attività fisica

Dall'escalation della pandemia legata alla diffusione del COVID-19 oltre 1 miliardo di persone si è interfacciato con restrizioni per il contenimento del virus. La sfera mentale e fisica della popolazione generale è stata intaccata; soprattutto in coloro che non avevano occupazioni lavorative, stress e isolamento sociale sono stati fattori negativi che hanno causato una riduzione delle attività ed hanno impattato anche nel benessere e nella qualità di vita percepita (20). Uno studio canadese (17) ha intervistato alcuni adulti durante il lockdown, registrando una riduzione dell'attività fisica moderato-intensa settimanale del 58%; ci sono state interruzioni di routine, senso di noia e di pigrizia, benefici imprevisi per taluni come stare più tempo in famiglia e avere più tempo libero. Le conseguenze del lockdown sono state esaminate anche in 52 pazienti, uomini e donne dai 16 ai 90 anni, di uno studio italiano (21), sofferenti di iperprolattinemia ed osteoporosi.

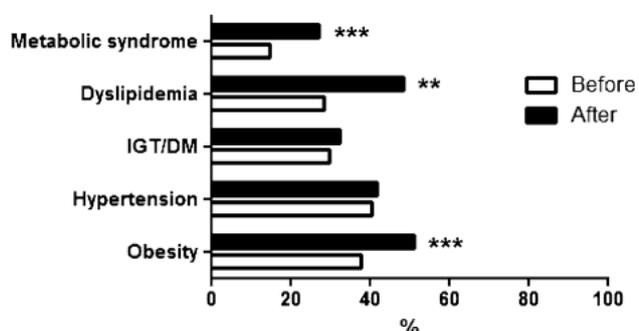


Immagine tratta dall'articolo di Auriemma et al. (21). Con l'asterisco "\*" sono segnalati gli outcome statisticamente significativi al follow-up.

Paragonati al quadro pre-pandemico, a luglio 2020 i pazienti obesi sono passati dal 37,8% al 51,3%, dal 28,4% al 48,6% è aumentata la prevalenza di dislipidemia mentre il 27% ha sviluppato sindrome metabolica, rispetto al 14,9% iniziale. Queste variazioni sono state determinate dal cambio di dieta, maggiormente incentrata su prodotti panificati e preparazioni ricche di grassi saturi ed insaturi, e dalla diminuzione delle attività non sedentarie. Aspetti ritrovati anche in uno studio francese (22) che ha monitorato il cambio di abitudini rispetto a 205 pazienti con sindrome coronarica cronica: il 24% dei pazienti ha aumentato il peso di almeno 2 kg, il 45% ha ridotto l'attività fisica ed un quarto dei fumatori ha aumentato il consumo di tabacco in modo considerevole, tanto maggiore quanto più il contesto domestico era in aree urbane. Una menzione particolare va all'indagine svolta sui pazienti con artrite reumatoide (23) nei primi mesi del 2020. Questi pazienti, così come molti altri con patologie autoimmuni, sono stati caldamente incoraggiati di seguire pedissequamente le indicazioni sulla distanza sociale per via del peculiare stato immunosoppresso cronico. I risultati dimostrano come i pazienti si sono ritrovati più isolati, stressati ed emotivamente debilitati, con visite mediche

dilungate o cancellate, assunzioni di farmaci interrotte a causa delle difficoltà di approvvigionamento, chiusura dei gruppi di attività specifici per pazienti artritici ed infine problemi a seguire le workstation di palestra a casa per mancanza di esercizi su misura.

In questo contesto, d'altra parte, c'è stata riscontrata una generale apertura nei confronti di attività fisiche che si potessero fare nonostante le restrizioni: alcuni sono riusciti a trovare sostituzioni come giardinaggio, attività all'aperto invece che dentro alle palestre, corsi online o programmi di esercizi creati attraverso applicazioni per cellulare. Lo stato socioeconomico avvantaggia chi lo possiede più solido, per la possibilità di potersi acquistare eventuale attrezzatura da casa o da esterno, protegge dall'inattività e riduce i livelli di stress percepito e la mortalità (che si è registrata durante la pandemia essere superiore negli strati più fragili della società).

### **3.2 Indicazioni pre e post pandemia**

La World Health Organization (WHO) ha classificato l'inattività fisica come il quarto fattore di rischio di mortalità nei paesi industrializzati, con una percentuale pari al 6% delle morti totali dopo ipertensione (13%), fumo (9%), diabete (7%). L'inattività fisica è uno status in crescita; la WHO raccomanda una quota di almeno 150 minuti di attività moderata/moderato-intensa in una settimana, o almeno 75 minuti di attività intensa in una settimana per abbassare il rischio cardiovascolare. Sfortunatamente i livelli applicati sono decisamente insufficienti soprattutto nei paesi occidentali.

Un comportamento sedentario è definito come un qualsiasi comportamento che abbia un consumo inferiore/uguale ad 1,5MET, lavori sedentari di 8 ore piuttosto che di 6 espongono la popolazione a maggiore rischio di mortalità e morbilità legate al rischio cardiovascolare, la visione per più di 3-4 ore di TV ne aumenta anch'essa il rischio indipendentemente dal livello di attività fisica.

È importante sottolineare che l'attività fisica ed il comportamento sedentario vanno considerati due entità diverse con determinanti e conseguenze diverse, sebbene agiscono sinergicamente nel provocare un certo profilo di rischio. Dopo l'emanazione di misure atte a prevenire il contagio pandemico, la WHO, nel 2020, ha aggiornato le proprie linee guida (20) per tamponare gli effetti del lockdown o della quarantena: le raccomandazioni sui 150 minuti o 75 minuti di attività intensa sono confermate, nei limiti del possibile, concentrandoli in bouts (10 minuti di attività). Le indicazioni sono le seguenti:

1. prendere frequenti pause dalle attività in cui fare scale, giardinaggio, pulire casa, danzare o fare attività ludica
2. cercare di non stare seduti per oltre 1 ora consecutiva ma prendere ogni occasione utile per camminare 1-2min ogni 30min seduti; oppure adoperarsi in bouts ogni non più di 2 ore.

3. seguire sessioni di ginnastica online o in TV di esercizio fisico, giocare con bambini, aiutare gli anziani a tenersi attivi.
4. essere regolare con i pasti, la sveglia ed il sonno curandone la qualità e in quantità adeguati. Prioritarizzare la regolarità piuttosto che l'intensità dell'attività fisica, in questo caso possono essere utili applicazioni per il cellulare.

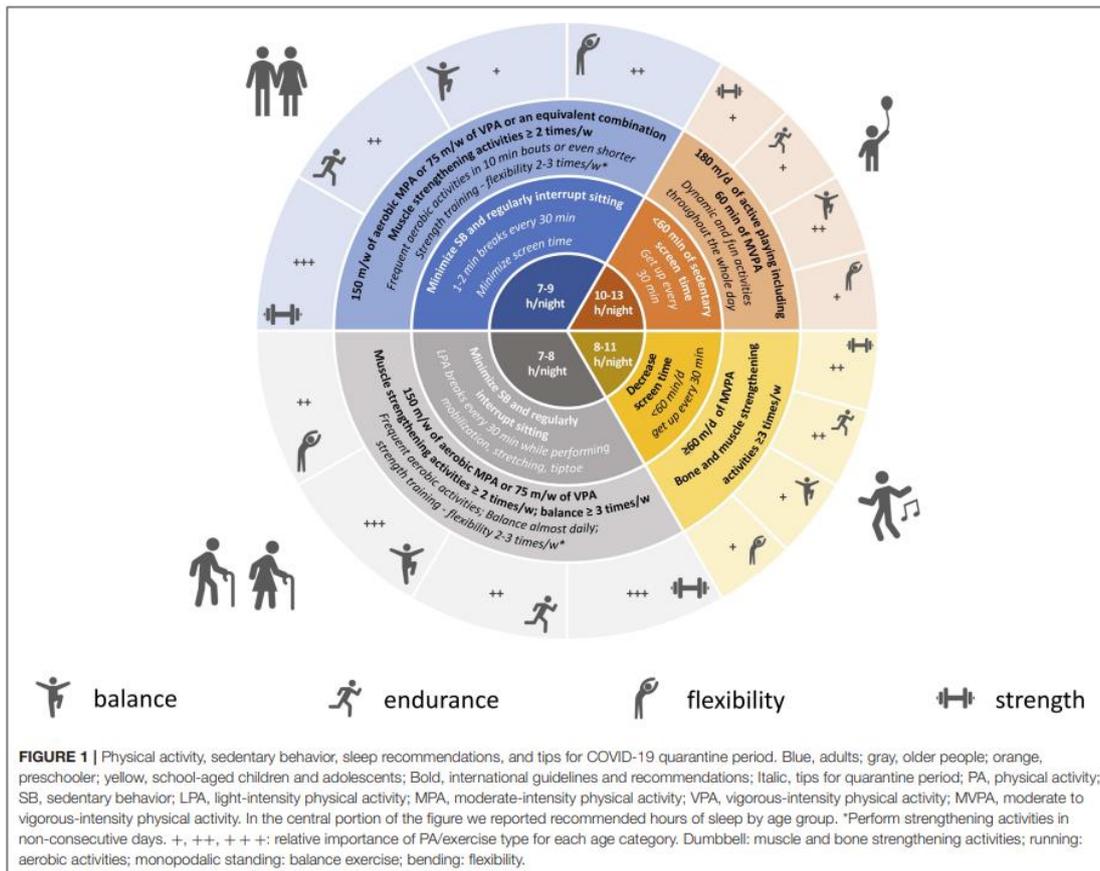


Immagine tratta dall'articolo di Ricci et al, 2020.

Lo scopo della WHO era quella di tutelare soprattutto la popolazione anziana e pediatrica a causa delle fragilità intrinseche dell'età: gli anziani hanno un ricondizionamento difficile se abituati alla sedentarietà, i secondi hanno peculiari richieste di sviluppo, maggiori rispetto agli adulti, e per loro i fattori ambientali nel promuovere comportamenti sedentari sono più influenti. Come si può notare, per la popolazione pediatrica non è raccomandato un determinato tipo di attività ma è sufficiente che ogni giorno ci sia movimento, soprattutto a scopo ludico, riducendo i comportamenti sedentari. Per la popolazione adulta ed anziana invece la raccomandazione è di interrompere i periodi di inattività con del movimento, anche contingentato. Almeno 2 volte a settimana è raccomandato esercizio orientato a determinate performance funzionali: dove nell'adulto l'enfasi viene posta soprattutto sugli esercizi di forza, nell'anziano si opta per lo sviluppo o mantenimento di forza ma anche sul balance.

## **Capitolo 4 Scopo dello studio**

Uno stile di vita attivo è raccomandato per la prevenzione del rischio cardiovascolare sia nella popolazione sana, sia nella popolazione fragile. Inoltre l'esercizio fisico si è dimostrato efficace nei confronti della fatigue, delle artralgie e della qualità di vita nei pazienti affetti da LES. Come efficacia si avvicina alla copertura farmacologica per le manifestazioni muscoloscheletriche (1, 9, 11, 12, 17, 20).

Come precedentemente evidenziato, nuove modalità di attività fisiche sono emerse negli ultimi anni, diffuse soprattutto in conseguenza alle limitazioni sorte a causa della pandemia da SARS-CoV-2 (17). L'isolamento sociale forzato ha impattato negativamente negli aspetti di benessere e salute mentale (20) su un substrato di popolazione che ha dovuto apporre modifiche alle proprie attività e che sopporta già una situazione di ridotta qualità di vita. C'è da considerare, anche, che i pazienti con LES hanno pochi centri medici a cui afferiscono, la maggior parte dei quali sono costituiti dagli ospedali, ed ancora meno sono le palestre o gli ambulatori dedicati per l'attività fisica presso cui sono presi in carico. La scarsità di risorse territoriali impatta negativamente nella distanza da percorrere e ciò costituisce a volte un problema (10).

Identificare un intervento efficace per intercettare la platea più ampia possibile di pazienti con LES potrebbe rappresentare un'occasione interessante per rispondere ai loro molteplici bisogni di salute. Oltre a considerare la fattibilità della proposta, occorre che le attività siano sicure, devono ricercare il miglioramento della fatigue, ridurre per quanto possibile il rischio cardiovascolare, i livelli di infiammazione, offrire uno spunto per cambiamenti nello stile di vita e favorire la qualità del vissuto quotidiano.

La tecnologia è uno strumento che consente di raggiungere più persone contemporaneamente quindi lo svolgimento di incontri a gruppi online per attività fisica è un'eventualità esplorabile. I molteplici impegni quotidiani possono essere un altro ostacolo per via del tempo a disposizione ridotto, necessità familiari o di altra natura; sarebbe quindi ideale se i pazienti potessero giovare di attività da fare in set comodi dove possano gestirsi al meglio con tempi e spazi.

Lo scopo di questa tesi è verificare la fattibilità e l'efficacia di un intervento fisioterapico svolto attraverso lezioni online a distanza presso il proprio domicilio, in pazienti adulti con LES. Un programma, per essere fattibile, deve avere pochi/nessun effetto avverso all'esercizio e migliorare la sintomatologia tipica del LES: qualità di vita, fatigue, benessere mentale, comportamenti sedentari ed attività di malattia.

A tale scopo la tesi si organizza in due parti: la prima parte dello studio intende redigere un programma riabilitativo basato sulla best-evidence riportata in letteratura per il cluster di pazienti sopra indicati (pazienti adulti affetti da LES con impegno articolare). Nella seconda parte si indaga la fattibilità, l'aderenza e l'efficacia del medesimo programma.

Inoltre, ulteriore scopo della tesi è stato valutare la differenza di fattibilità, aderenza ed efficacia tra due modalità di esecuzione della fisioterapia online: tramite lezioni sincrone, con la presenza online dello studente-trainer, o tramite lezioni registrate ed eseguite senza supervisione dal paziente.

## **Capitolo 5 Materiali e metodi**

### **5.1 Protocollo di studio**

Questo è uno studio pilota longitudinale prospettico, in cui è stata sperimentata la possibilità di poter creare sedute di fisioterapia ad hoc per la frequenza da remoto, tramite l'uso del computer, per un gruppo di pazienti adulti con LES. Dopo il periodo d'intervento è previsto un follow-up per seguire l'evoluzione degli eventuali risultati raggiunti. Lo studio è iniziato con la revisione bibliografica sulla best-evidence, al fine di creare sedute della durata di un'ora; l'intervento pianificato copriva un periodo di 12 settimane (prima parte dello studio).

Successivamente da dicembre 2021 è avvenuta la selezione dei candidati, con la suddivisione in due gruppi in base alla preferenza di frequentazione delle lezioni (modalità sincrona o asincrona).

Per verificare fattibilità, aderenza ed efficacia, sono stati previsti controlli all'inizio ed alla fine del periodo di intervento, verifiche durante quel periodo per monitorare il rischio di eventi avversi e per guidare le lezioni successive attraverso feedback, e follow-up a più periodi al termine delle lezioni.

### **5.2 Ricerca bibliografica**

È stata svolta una ricerca bibliografica da Dicembre 2021 a Febbraio 2022 per consentire l'individuazione della best evidence sul trattamento da proporre, in termini di tipologia di esercizi, frequenza, intensità, progressione. I motori di ricerca sono stati PubMed e PEDro.

Key words utilizzate: “systemic lupus erythematosus” “adherence” “home” “\*home-based\*” “exercise\*” “physical therap\*”.

La stringa usata è stata: “systemic lupus erythematosus” and (“home” or “\*home-based\*” or “exercise\*” or “physical therap\*”); inoltre è stata usata la combinazione “systemic lupus erythematosus” and (“exercise\*” or “physical therap\*”) and “adherence”.

I criteri di inclusione sono stati:

- studi inerenti pazienti adulti con LES, o con altre patologie ma che avessero anche pazienti con LES
- intervento riabilitativo in parte o totalmente presso la propria abitazione
- esercizio terapeutico
- lingua inglese
- data di pubblicazione non antecedente al 2012

- trial che, in caso avessero più di tipologie di interventi, considerassero anche l'esercizio terapeutico

I criteri di esclusione sono stati:

- articoli che non contenessero esercizio terapeutico tra gli interventi
- pazienti pediatrici
- articoli che parlassero solo di patologie reumatologiche diverse dal LES

Gli articoli sono poi stati selezionati in base alla pertinenza, sono quindi stati sintetizzati identificando il tipo di studio (RCT, metanalisi, revisioni sistematiche, studi pilota) per i livelli di evidenza, il tipo di intervento, la numerosità campionaria, gli eventuali gruppi di controllo, gli outcome, la frequenza settimanale, l'intensità degli esercizi, la durata ed i risultati.

### **5.3 Campione**

I partecipanti allo studio sono stati reclutati tra gli oltre 500 pazienti afferenti agli ambulatori dell'Unità Operativa Complessa di Reumatologia dell'Azienda Ospedaliera dell'Università di Padova nel periodo tra dicembre 2021 e febbraio 2022. Dopo aver chiesto la loro disponibilità alla partecipazione allo studio attraverso mail o contatto telefonico, si è svolta una visita reumatologica all'interno della quale sono stati verificati i criteri di partecipazione.

Criteri di inclusione:

- diagnosi di LES
- età tra i 40 e i 65 anni
- pregresso interessamento articolare di malattia
- assenza di artrite attiva
- capacità di gestione del PC e delle applicazioni richieste

Criteri di esclusione:

- patologie note a carico dell'apparato muscolo-scheletrico tali per cui potrebbe essere stato rischioso lo svolgimento di attività fisica
- artrite lupica in fase attiva
- interventi di riabilitazione in corso

Tutti i pazienti erano informati della natura sperimentale dello studio, nessun soggetto era reclutato in altri studi clinici.

## 5.4 Intervento

### 5.4.1 Organizzazione dei gruppi di lavoro

Per identificare la modalità più fattibile che consentisse l'aderenza terapeutica maggiore, i pazienti reclutati sono stati suddivisi in due gruppi:

- Il gruppo A ha seguito lezioni in modalità sincrona con il fisioterapista durante l'orario serale 18.00-19.00
- Il gruppo B ha seguito lezioni in modalità asincrona.

I pazienti sono stati allocati in base alle loro preferenze. Gli esercizi identificati nella fase di ricerca precedentemente descritta sono quindi stati somministrati ai partecipanti. Sono state pianificate 24 lezioni da eseguirsi in 12 settimane con 2 sedute a settimana, dal 07/03/2022 al 26/05/2022. Le sedute erano a giorni fissi per il gruppo A, nei giorni desiderati per il gruppo B a cui è stato però indicato di dover eseguire la lezione asincrona due volte a settimana.

Gli strumenti di rete utilizzati sono stati l'applicazione Zoom per il gruppo A, un canale YouTube per il gruppo B.

Per proteggere i dati sensibili, è stato illustrato ai pazienti del gruppo A come modificare il proprio nome che sarebbe comparso alla finestra video dell'applicazione, mentre i pazienti del gruppo B non hanno avuto la possibilità di interagire all'interno del canale YouTube, in quanto i commenti sono stati bloccati ed è stato mantenuto privato l'accesso al video della lezione accessibile solo tramite gli account propri dei partecipanti.

### 5.4.2 Scale di misura

La necessità di standardizzazione delle procedure diagnostico-terapeutiche è fattore imprescindibile della sanità tanto Italiana quanto internazionale, a maggior ragione nella ricerca. A questo si associa il problema di poter quantificare problemi e risultati attraverso validati strumenti di misura (24). A questo proposito sono stati individuati strumenti di valutazione che fossero facili e veloci per l'autosomministrazione periodica; la presenza di una scala utilizzata dal clinico è invece stata necessaria per valutare l'attività di malattia, questa comprende la presenza di item per i cui valori e per la cui interpretazione è necessario lo specialista.

Sono state utilizzate scale di valutazione a tempistiche definite per il monitoraggio delle variabili di interesse (vedi sotto) al baseline e delle eventuali modificazioni durante e dopo il periodo di intervento:

- T0 nella settimana prima dell'inizio delle lezioni: marzo 2022

- T6 a 6 settimane dall'inizio delle lezioni: aprile 2022
- T12 a 12 settimane, coincidente con la settimana dopo il termine delle lezioni: giugno 2022
- T24 a 3 mesi dal termine delle lezioni: settembre 2022
- T36 a 6 mesi dal termine delle lezioni: dicembre 2022

Queste scale sono state redatte all'interno di un programma online, il cui link è stato spedito via mail a tutti i pazienti nella settimana designata al follow-up. Coloro che non avevano ancora risposto al termine della settimana, ricevevano un ulteriore invito alla compilazione. I pazienti che non avessero risposto entro la settimana seguente sarebbero stati considerati come mancanti rispetto a quel follow-up.

Le scale considerate hanno esplorato:

Attività di malattia dal punto di vista del paziente: parametro composto da altre cinque sottoscale, il cui insieme costituisce uno specchio sulla percezione del paziente nell'ultima settimana su dolore (VAS pain/VAS\_pp), intensità e durata della rigidità (VAS morning stiffness/VAS\_ms e VAS\_ms\_2) mattutina, stima di quanto ritiene essere stato colpito dalla patologia (VAS\_pga), stato di salute generale (VAS\_ptgh). Le risposte del paziente venivano date attraverso il posizionamento di un cursore su una scala da 0 a 100.

Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue subscale (FACIT-F subscale): sottoscala di 13 items estrapolata della più completa FACIT-F composta da 40 items ideata nella metà degli anni '90. Le domande indagano come il paziente si percepisce in relazione alla fatigue accusata e l'interferenza che essa provoca nello svolgimento delle azioni quotidiane nell'arco temporale degli ultimi sette giorni. Il questionario è stato ideato per l'autosomministrazione dopo educazione del paziente, in alternativa può anche essere somministrato tramite intervista dal professionista sanitario. Vi sono 5 risposte a cui viene assegnato un punteggio che va da 0 "per niente" a 4 "moltissimo" ed il paziente deve identificare quella a cui più si avvicina l'affermazione dell'item. Nel caso la domanda non incroci lo stato del paziente, esso può non rispondere. Per ottenere il totale bisogna sommare il punteggio delle domande 7 ed 8, più l'inverso di tutti gli altri items, quindi sottrarre a 4 il punteggio della risposta data. Su un totale di 52 punti, più è alto il punteggio, minore è la fatigue. La FACIT-F di 40 items è nata come strumento di valutazione quali-quantitativo per i pazienti oncologici nell'ottica di indagare più approfonditamente la fatigue, gli i settori esplorati riguardano la salute fisica, le relazioni, la salute mentale e la funzionalità. A sua volta questa scala è una sottoclasse della

FACIT-Anemia dove vi si aggiungono altre 7 domande per lo studio degli effetti dell'anemia nel paziente oncologico. Tutte queste scale sono somministrabili a persone a partire dai 18 anni di età.

International Physical Activity Questionnaire – Short Form (IPAQ): versione più breve dell'IPAQ – Long Form contenente 27 domande su tipo di lavoro, tipo di attività fisica e tempo trascorso in attività sedentarie, quella con 7 domande indaga quanti minuti negli ultimi sette giorni il paziente ha impiegato per attività fisica o lavoro vigoroso, moderato o lieve, al fine di stabilire il grado di attività fisica di una persona. Il questionario è stato sviluppato nel 1998, è adatto all'autosomministrazione o all'intervista, dai 15 ai 69 anni. La descrizione delle domande esplica che tipo di attività viene definita come moderata, intensa o lieve, ed ad ogni opzione corrisponde un coefficiente da moltiplicare per i minuti settimanali di quel tipo di attività al fine di individuare i Metabolic Equivalent of Task (MET). Nonostante negli anni vari autori hanno definito come attività fisica “intensa” anche camminare per almeno 2 ore al giorno ogni giorno, o percorrere tra i 10.000 e i 12.500 passi al giorno, nell'IPAQ la discriminante è la capacità di poter parlare durante uno sforzo che implica un aumento del respiro. La somma dei tre MET (per attività fisica intensa, moderata o lieve) dei trascorsi sette giorni classifica il paziente come “inattivo”, “moderatamente attivo” o “molto attivo”.

Health Assessment Questionnaire (HAQ): è una scala che indaga la qualità di vita nell'aspetto della disabilità funzionale, composto da 20 quesiti suddivisi in otto categorie: lavarsi, vestirsi, alzarsi, camminare, igiene, attività, mangiare, raggiungere oggetti ed afferrare. Le quattro risposte disponibili definiscono la difficoltà incontrata dal paziente nel fare un determinato gesto, che vanno da “senza difficoltà” a “non possibile”. Più è alto il punteggio più è elevata la disabilità e bassa la qualità di vita; esso viene calcolato prendendo il punteggio più alto della categoria funzionale, sommato il tutto e diviso per il numero di categorie completate (generalmente 8). Una riduzione dei punti del 7% viene considerato clinicamente rilevante per il paziente. È consigliata l'integrazione con altre scale di valutazione per indagare elettivamente l'impatto psico-sociale della malattia. I quesiti in cui porre il flag sulle attività in cui occorre aiuto di una persona, o l'ausilio utilizzato vengono considerati come un'unica domanda, i cui punti sono 0 se non c'è bisogno di aiuto, 1 se occorre uno o più ausili, 2 se occorre una persona, 3 se il paziente si avvale di entrambi. Il questionario può essere applicato a pazienti con ampia varietà di disturbi reumatologici, oltre ad essere stato utilizzato anche per i portatori di HIV. Può essere utilizzato sia attraverso intervista o autosomministrato e l'intervallo indagato è degli ultimi 7 giorni precedenti la somministrazione. Se qualcuno deve utilizzare abitualmente ausili, risponde sulla base di ciò che fa abitualmente. L'HAQ ha dimostrato anche predittività della mortalità da artrite reumatoide, dei costi sanitari e lavorativi correlati alla disabilità funzionale. Sono, a questo proposito, già sorti da diversi anni modelli statistici che correlano le

variazioni di qualità della vita con la loro valutazione economica della vita umana utilizzate dalle società di assicurazione, quindi rilevare anche se il trattamento sanitario è vantaggioso. (24)

Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS): questionario composto da due sottoscale che indagano rispettivamente ansia e depressione, le 7 domande di cui sono composte ricercano la presenza e l'intensità di questi sintomi. I punteggi delle risposte vanno da 0 a 3, per un totale che oscilla tra 0 e 42 punti. Considerando la singola sottoscala, da 0 a 7 la situazione psicoaffettiva della persona viene considerata normale, da 8 a 10 sintomatologia lieve, da 11 a 15 moderata mentre un punteggio da 16 in poi è indicativo di patologia grave. È stato ideato nel 1983 per rivolgersi a qualunque paziente con condizioni mediche rilevanti (24, 25)

Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000 (SLEDAI-2K): è uno strumento di valutazione non normato, nato nel 2002, evoluzione dell'indice SLEDAI del 1992, utilizzato per valutare lo stato di attività di malattia. È composto da 24 item il cui punteggio totale varia da 0 a 105 punti, più è crescente più è attiva la malattia. Il LES viene definito non attivo se lo SLEDAI è 0, lieve da 1 a 5, moderato tra 6 e 10, severo se superiore a 11 (26). Unendo lo SLEDAI al trattamento farmacologico in atto si può inquadrare il paziente all'interno di quattro profili di malattia, i Disease Activity Status (DAS), specchio della riacutizzazione/remissione della patologia e fattore prognostico in quanto fino allo LDAS sono stati associati bassi rischi di danno d'organo (27):

- remission off-therapy: SLEDAI=0, no cortisone/terapia immunosoppressiva
- remission on-therapy: SLEDAI=0, prednisone  $\leq$  5mg/die/ immunosoppressori di mantenimento
- Low DAS (LDAS): SLEDAI $\leq$ 4, prednisone  $\leq$ 7.5mg/die/ immunosoppressori di induzione
- Non-optimally controlled: SLEDAI $>$ 4, prednisone  $>$ 7.5mg/die/ immunosoppressori di induzione

In questa classificazione gli antimalarici non vengono conteggiati.

#### 5.4.3 Questionario di monitoraggio intermedio

È stato ideato un veloce questionario di monitoraggio per avere un feedback da parte di tutto il pool di partecipanti, creato nell'applicazione di Google Moduli ed inviato ogni 3 settimane, per monitorare aspetti che con le scale non veniva controllati:

- possibili effetti indesiderati successivi le lezioni: segni di infiammazione e loro gestione

- attività fisica extra-lezioni, per discriminare meglio se le variazioni ai punteggi delle scale dipendevano dagli interventi dello studio o dalle attività dei pazienti

- solo per il gruppo B: la frequenza stimata, nelle 3 settimane precedenti, delle lezioni online.

Il controllo degli effetti collaterali da esercizio era fondamentale per consentire di ritardare l'intensità o la tipologia di esercizi le settimane seguenti, un questionario a cadenza maggiore sarebbe stato poco pratico per l'elevato rischio di perdita di compliance.

#### 5.4.4. Aderenza al trattamento

L'aderenza alle lezioni è stata rilevata nel seguente modo: per il gruppo che frequentava le lezioni in modalità sincrona, ad ogni lezione lo studente registrava le presenze; per il Gruppo B, invece, la frequenza media veniva dichiarata dal partecipante. Ogni tre settimane infatti, le partecipanti ricevevano via mail un promemoria con link ad un questionario intermedio da compilare dall'applicazione Google Moduli, di pochi minuti, e che registrava eventuali eventi avversi al trattamento come dolori, edema, necessità di antidolorifici, ecc. Il questionario destinato al Gruppo B conteneva anche una sezione dedicata, dove la partecipante indicava la frequenza settimanale media di partecipazione alle lezioni YouTube nelle ultime tre settimane.

#### 5.4.5 Raccolta dati e analisi statistica

Il software RedCap è stato lo strumento all'interno del quale è stato creato il questionario contenente le scale di misura somministrate al t0, t6, t12 e t24. L'accesso al software è stato fatto attraverso un account Unipd con password. Un ID univoco è stato assegnato ad ogni partecipante allo studio per garantire la protezione dei dati personali. I dati raccolti sono stati analizzati dallo studente e dal responsabile dello studio (Prof.ssa M. Zen), le quali sono le sole ad avere accesso ai dati.

Il test ANOVA per misure ripetute ed a due vie di Friedman per ranghi è stato utilizzato per il confronto dati nei tempi, nel primo caso per variabili continue con distribuzione parametrica, nel secondo caso per variabili continue con distribuzione non parametrica. Il test ANOVA con correzione di Bonferroni è stato utilizzato per i confronti intergruppo. Il test di Wilcoxon è stato utilizzato per le variabili continue con distribuzione non parametrica. Il t-test è stato utilizzato per i confronti intergruppo e, se per campioni appaiati, per il paragone intragruppo nelle variabili continue con distribuzione parametrica. Il test del Chi quadro è stato utilizzato per i confronti intragruppo e per i paragoni intergruppo per le variabili quantitative discrete e qualitative. La significatività è stata considerata se  $p < 0.05$ .

## **Capitolo 6 Risultati**

### **6.1 La letteratura**

Sono stati trovati 408 articoli, leggendo l'abstract sono stati selezionati 48 articoli per la lettura completa. Infine, 16 (28-43) hanno costituito il corpo di conoscenze da cui partire per la programmazione delle sessioni a cui è stato aggiunto anche materiale didattico (44). La letteratura reperita consiste in studi pilota, revisioni di letteratura, metanalisi, RCT e revisioni sistematiche; sono state quindi sintetizzate le caratteristiche cardine degli studi: tipo di studio, grandezza del campione, outcome, tipo di intervento e sua durata, risultati, eventuali gruppi controllo, setting terapeutico. Del pool totale, 4 studi (28, 36, 40) hanno popolazione con diverse artropatie di origine autoimmune. Gli outcome che andavano ad valutare erano principalmente dolore, capacità aerobica valutata attraverso la frequenza cardiaca e/o la VO<sub>2</sub>max, fatigue, depressione, livelli di infiammazione con analisi biochimiche, qualità di vita e disabilità percepita. Gli autori dei vari studi reclutavano pazienti con Disease Activity Status basso, che non avessero problematiche cardiovascolari, neurologiche, renali, senza altre patologie che potessero quindi inficiare sia la partecipazione sicura che la rilevazione di alcuni parametri (per esempio fatigue e ipotiroidismo), quindi solitamente una popolazione "sana" tra i malati. Sei studi (28, 35, 36, 38, 41, 43) prevedevano un setting interamente o parzialmente domiciliare, con occasionali incontri di follow-up o di impostazione degli esercizi da eseguire in autonomia. Dall'analisi bibliografica emersa, il training aerobico sembra essere l'intervento che offre migliori risultati ed ha effetto sinergico se in combinazione con altre tipologie di allenamenti (29, 40-42) oltretutto, sono stati svolti quasi tutti in strutture attrezzate. Altri interventi utilizzati dagli autori degli articoli sono costituiti da esercizi di forza, flessibilità, posturali, respiratori, di destrezza per gli arti superiori, sessioni educative e balance; una sessione poteva durare da 15 min a oltre un'ora, senza apparenti correlazioni tra durata della sessione e significatività dei risultati. Non sono emerse particolari informazioni su come dovrebbe essere strutturata una lezione ideale o su cosa debba orientarsi in via privilegiata, a parte l'allenamento aerobico; gli autori stessi hanno ripetuto nei loro incipit che il programma ideale non è ancora stato trovato. Solitamente il rapporto paziente-terapista era di 1:1. L'aderenza era spesso alta anche negli studi con tempistiche molto dilatate nel tempo.

### **6.2 Sviluppo delle sessioni**

Un'unica lezione è stata proposta per entrambi i gruppi di lavoro A e B, nel secondo gruppo la lezione è stata registrata dallo studente e caricata nel canale YouTube dedicato, con indicazione ai pazienti di svolgerla due volte a settimana.

Vi erano due lezioni settimanali previste e, per i due gruppi, la stessa lezione è stata svolta in entrambe le giornate d'incontro settimanali; sono quindi state programmate 12 lezioni complessive. Per meglio

integrare la mole di possibilità trovata in letteratura, si è deciso di impostare i mesi di trattamento verso focus diversi a seconda del periodo. Le 12 settimane di intervento sono state perciò suddivise in quattro blocchi di tre settimane ognuna, in ottica di progressione per difficoltà e intensità di lavoro.

Durante le tre settimane dello stesso blocco sono state ideate tre lezioni con esercizi differenti ma con le medesime finalità. Ogni lezione veniva suddivisa in 10 min di riscaldamento, 30-35 min di lavoro, infine 10 min di defaticamento. Per la lezione in presenza si dedicava qualche minuto all'inizio della stessa per avere un feedback dalle pazienti e per rinforzare il clima di fiducia all'interno del gruppo.

Nel riscaldamento sono stati proposti svariati esercizi di mobilizzazione: da quella dinamica dolce e lenta a quella balistica. I distretti interessati sono stati polsi, gomiti, spalle, tronco, bacino, anche, ginocchia, caviglie, collo.

Nel defaticamento si procedeva a stretching dei principali gruppi muscolari che hanno lavorato durante la seduta e ad esercizi di respirazione e propriocezione. Più tipologie tra esercizi di balance, di flessibilità, propriocettivi, di forza, di controllo motorio erano contenute all'interno di una stessa lezione; in via generale i vari focus di intervento erano:

- settimana 1-3: enfasi su mobilizzazioni, esercizi di controllo motorio propriocettivi ed esercizi di rinforzo isometrici a corpo libero
- settimana 4-6: proseguimento della fase precedente, enfasi su balance, esercizi di rinforzo in catena cinetica chiusa soprattutto in contrazione concentrica ed uso di pesi leggeri
- settimana 7-9: proseguimento della fase precedente, enfasi su esercizi di rinforzo in catena cinetica chiusa ed aperta soprattutto in contrazione eccentrica ed uso di pesi leggeri.
- settimana 10-12: allenamento a circuito: attività che coinvolgano grandi gruppi muscolari come step, saltelli, corsa sul posto, mantenute per 30s-1min intervallate da esercizi di balance, rinforzo, core, ecc come recupero.

L'attrezzatura scelta come supporto nelle sessioni, è stata materiale già presente in casa come bastoni, cuscini, sedie, bottiglie d'acqua, pesetti quando già presenti in casa, un tappetino od un tappeto. È stato inoltre richiesto l'acquisto di una benda elastica a bassa resistenza, propedeutica per molti degli esercizi svolti. Ad ogni inizio lezione veniva indicato ai pazienti ciò di cui necessitavano. A seconda dell'esercizio poteva essere richiesto un focus interno o esterno, si lavorava sia a tappeto che in piedi, con riferimento a muro o senza. Di ogni esercizio veniva prima individuato l'obiettivo, poi spiegato ed eseguito dallo studente con degli esempi di movimenti scorretti di compenso che avrebbero potuto comparire; nelle lezioni sincrone c'era sempre monitoraggio a schermo di come il gruppo di pazienti stesse svolgendo l'attività. Sono state evitate manovre che portassero ad aumento della pressione

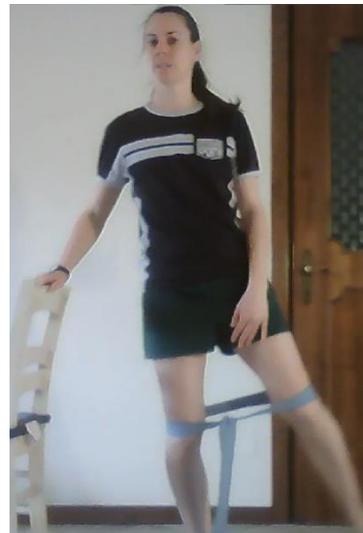
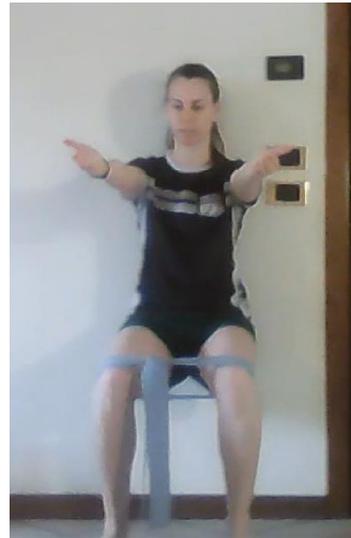
interna attraverso apnee o manovre di Valsalva e sono stati particolarmente stressati due concetti: la stabilità richiesta ad alcuni segmenti corporei nel movimento di altri, e la possibilità di graduare autonomamente l'esercizio da parte dei pazienti se quanto richiesto risultasse affaticante od eccessivo. I pazienti avevano quindi la possibilità di ridurre ripetizioni, serie di esercizi, variare i bracci di leva o aumentare i tempi di pausa attraverso un personale continuo controllo delle loro sensazioni; tali facilitazioni venivano spiegate dallo studente all'inizio di ogni esercizio.

Di seguito, progressione di alcuni esempi di una lezione "tipo" per le varie settimane:

Settimana	Esempio di lezione		
	Riscaldamento	Sessione	Defaticamento
1-3	Mobilizzazione delle principali articolazioni, dalle caviglie al collo.	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Mobilizzazione bacino su torace da seduto</li> <li>-Esercizi di terzo grado per rachide, anche, spalle</li> <li>-Coordinamento di arti superiori</li> <li>-Attivazione del trasverso addominale e degli erettori spinali a tappetino</li> <li>-Isometrica per estensori ed abduttori d'anca ed estensori di ginocchio da eretto e supino</li> <li>-esercizi autoassistiti in catena cinetica chiusa per arti inferiori e cingolo scapolo-omerale</li> </ul>	Automassaggio degli erettori spinali, stretching statico dei principali muscoli richiamati nella sessione, esercizi di rilassamento.
4-6	Mobilizzazione delle principali articolazioni, dalle caviglie al collo.	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Spinta isometrica submassimale contro il muro di arti inferiori e arti superiori</li> <li>-Esercizi in catena cinetica chiusa per arti inferiori in cavalier servente</li> <li>-Mobilizzazione e stabilizzazione della scapola con/senza theraband in catena cinetica aperta</li> </ul>	Automassaggio degli erettori spinali, stretching statico dei principali muscoli richiamati nella sessione, esercizi di rilassamento.

		<ul style="list-style-type: none"> <li>-Mobilizzazioni bacino su torace</li> <li>-Balance in modopodalica</li> <li>-Attivazione del trasverso addominale e crunch alternato</li> </ul>	
7-9	Stretching dinamico	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Wall sit</li> <li>-Slanci laterali di anca a tappetino</li> <li>-Esercizi per stabilizzatori di scapola con theraband in catena cinetica aperta</li> <li>-Esercizi per stabilizzatori di bacino con theraband in catena cinetica aperta e chiusa</li> <li>-Marcia sul posto</li> <li>-Balance in modopodalica</li> </ul>	Automassaggio degli erettori spinali, stretching statico dei principali muscoli richiamati nella sessione, esercizi di rilassamento.
10-12	Stretching dinamico	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Russian twist</li> <li>-Skip sul posto con pesi agli arti superiori</li> <li>-Corsa sul posto con pesi agli arti superiori</li> <li>-Wall sit con theraband in abduzione di anca</li> <li>-Balance in modopodalica</li> <li>-Squat in modopodalica</li> </ul>	Automassaggio degli erettori spinali, stretching statico dei principali muscoli richiamati nella sessione, esercizi di rilassamento.

Tabella.2. Esempi di lezione tipo in ottica di progressione dell'intervento terapeutico.



*Figura.1-4. Screenshot di esercizi tratti dai video delle lezioni*

### 6.3 Composizione della popolazione di intervento

I pazienti contattati sono stati 44; diciassette di cui 4 maschi non hanno risposto o non erano interessati. Sono perciò state reclutate tutte donne le quali si sono espresse a favore soprattutto nella partecipazione al Gruppo B con 17 preferenze su 27 adesioni totali (il 70,37%). Al termine della prima settimana di intervento, due pazienti del Gruppo A hanno chiesto di essere inserite nel Gruppo B per motivi organizzativi e, durante lo studio stesso, 1 paziente del Gruppo A e 2 del Gruppo B hanno lasciato lo studio per ragioni personali. Nelle analisi sono state contate quindi 17 pazienti che hanno seguito lezioni in YouTube e 7 in Zoom. Dalle analisi intergruppo, i pazienti hanno valori omogenei tra i dati antropometrici ed anagrafici, come si può osservare dall'Allegato 1: età media tra i 45 e i 48 anni, generalmente normopeso con una persona in sovrappeso (BMI 29) e due obese (BMI 32), una nel Gruppo A ed una nel Gruppo B. Dall'esordio dei sintomi sono trascorsi, generalmente, almeno 20 anni (Figura.6-7.)

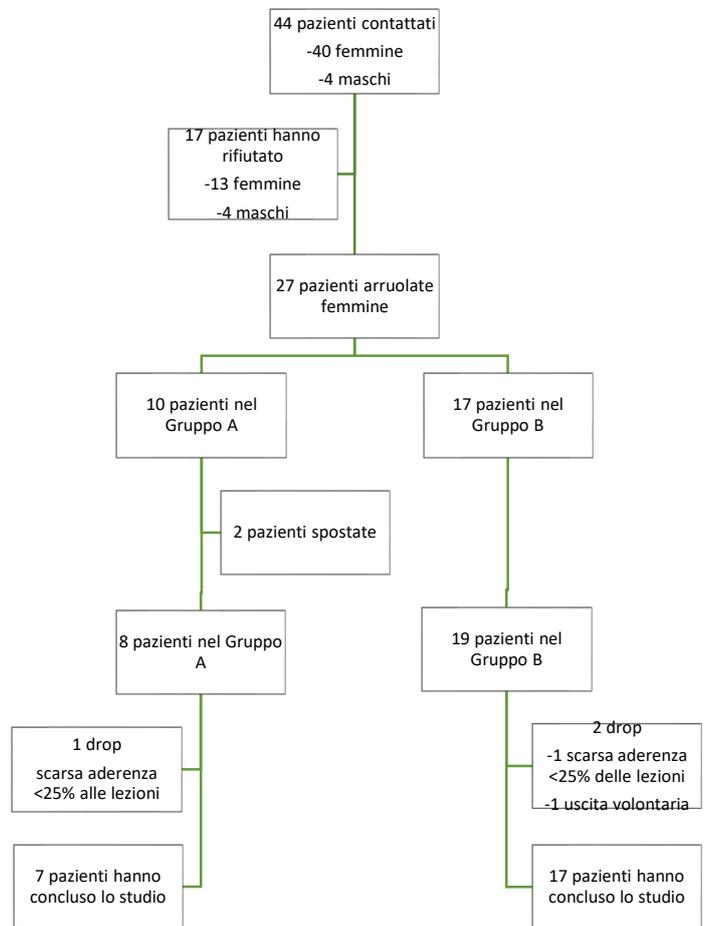


Figura.5. Arruolamento allo studio

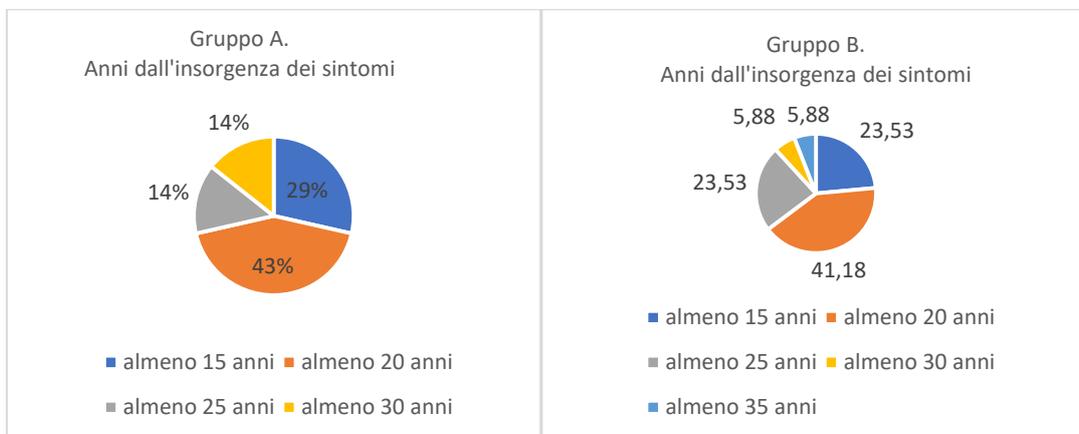


Figura.6-7. Anni dall'esordio dei sintomi al momento dello studio

Non ci sono fumatrici. La quasi totalità di pazienti ha pressione controllata (vedi Tabella.3) o con limitati valori oltre la norma. Dalla cartella clinica, sono state estrapolate informazioni in merito alla terapia assunta, al dosaggio cortisonico ed antimalarico medio giornaliero, alla presenza di immunosoppressori. La terapia per la prevenzione del rischio cardiovascolare consisteva soprattutto in antipertensivi e cardioaspirina per il rischio trombotico. Occasionalmente è stato trovato prescritto un antiaritmico o associazioni di antipertensivi differenti. Ad una analisi squisitamente qualitativa, si nota come nel Gruppo B, con keycode dal 12 in poi, ci siano più pazienti con ipertensione e più

k code	SLEDAI	dislipidemia	IPA	terapia CV	cortisone mg/die	antimalarici mg/die	immunosoppressore
1	4	0		0			1
2	0	0		0		300	1
3	0	0		0	1		0
4	2	0		0		200	0
5	4	0		1	2.5	300	1
6	0	0		1		300	0
7	0	0	135/100	0		200	0
12	0	0	145/80	1	5	300	0
13	4	0		1	1,25	300	1
14	4	0	120/90	0	5	300	0
15	3	0		1	2,5	300	0
16	2	1		1		300	0
17	4	0		1		200	1
18	4	0		1		200	1
19	4	0		0	2,5	300	0
20	4	0		1		300	0
21	2	0		0		300	0
22	0	0	130/90	1		300	1
23	5	0	140/80	1	2,5	200	1
24	0	0		1		300	1
26	2	0		1	4	300	1
27	2	0	160/100	1	5	300	1
28	2	0	130/90	0	5	300	1
29	0	0		1	1,25		1

Tabella.3. Legenda: “key code”: identificativo della paziente; “IPA”: ipertensione arteriosa se PAS $\geq$ 140mmHg o PAD $\geq$ 90mmHg; “terapia CV”: farmaci cardiovascolari; nelle colonne a voce dislipidemia, terapia CV e immunosoppressore. “0” – no e “1” – sì se sono assenti o presenti nella visita reumatologica pre-studio

assunzioni di farmaci protettivi da rischio cardiovascolare. Gli antimalarici e gli immunosoppressori sono, invece, ubiquitari.

Sempre dalla cartella clinica, è stato estrapolato il valore SLEDAI prima dell'intervento. C'è differenza nei punteggi comparando i due gruppi di pazienti, dove il gruppo che avrebbe seguito le lezioni in YouTube aveva attività di malattia maggiore. Il 29,4% (5 persone) del Gruppo B aveva SLEDAI 2 rispetto al Gruppo A con il 14,3%, il 35,3% (6 persone) aveva SLEDAI 4 rispetto al 28,6%

del Gruppo A, il quale invece aveva la maggior parte dei pazienti in remissione completa con SLEDAI 0 nel 57% (4 persone).

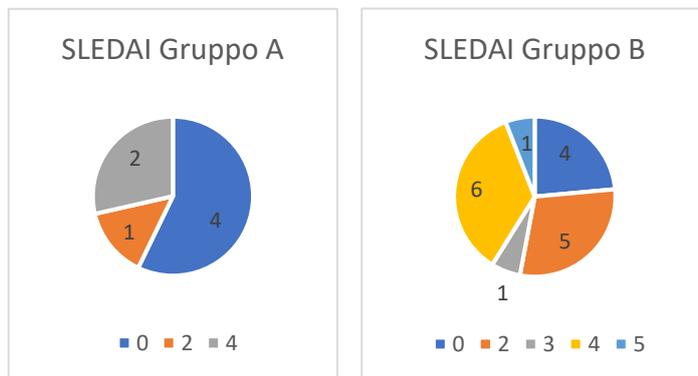


Figura.8-9. Punteggio SLEDAI all'ingresso nello studio

L'82,6% delle pazienti lavora. I valori alle scale di valutazione, non hanno differenze statisticamente significative dai 2 gruppi, così come visibile nell'Allegato 1.

In sintesi appare come il campione iniziale sia mediamente inattivo, percepisca una qualità di vita buona nel 85,7-93,8% nonostante la fatigue, abbia ansia da lieve a severa in circa metà della popolazione, depressione da lieve a severa in oltre un terzo della popolazione ma riferisca uno stato di salute percepito superiore al 70% in senso positivo. Tra l'anamnesi patologica remota delle pazienti si ritrovano spesso la nefrite lupica, TVP e artropatia di Jaccoud più altre svariate patologie articolari come osteoporosi, artrosi ma anche crolli vertebrali, fratture spontanee o lesione della cuffia dei rotatori. Tra le patologie meno frequenti alcune pazienti hanno sviluppato neuro-LES con ischemie o Sindrome di Fahr, falde pleuriche e pericardiche, stenosi midollare lombare.

#### 6.4 Aderenza e sicurezza al trattamento

Le lezioni sono cominciate il 7 Marzo 2022 e si sono concluse il 28 Maggio 2022 per un totale di 24 lezioni bisettimanali. La presenza alle lezioni è stata nettamente in favore del Gruppo A, come si può osservare dalla Figura.10-11, dove la quasi totalità del gruppo ha partecipato ad almeno 18 lezioni su 24 (il 75%). Solo una partecipante ha partecipato a meno del 25% delle lezioni, mentre la settima paziente ha partecipato a 12 lezioni (50%). Per il Gruppo B i dati ricevuti a volte sono stati incompleti e nelle statistiche è stato tenuto conto solo di rilevazioni non lacunose. Anche la percentuale di risposta ai vari questionari inviati, con software RedCap per le scale di valutazione e con Google Moduli hanno percentuali elevate. Sono stati inviati da t0 a t36 120 questionari con RedCap e sono 95 quelli compilati. Da t0 a t12 sono stati inviati 94 questionari con Google Moduli di cui sono state ricevute 69 risposte. Oltre la metà delle pazienti ha risposto alla maggior parte del materiale ricevuto, il cut-off di cui si è tenuto conto è il 75% dei questionari. A questo proposito, il Gruppo B ha valori nettamente inferiori.

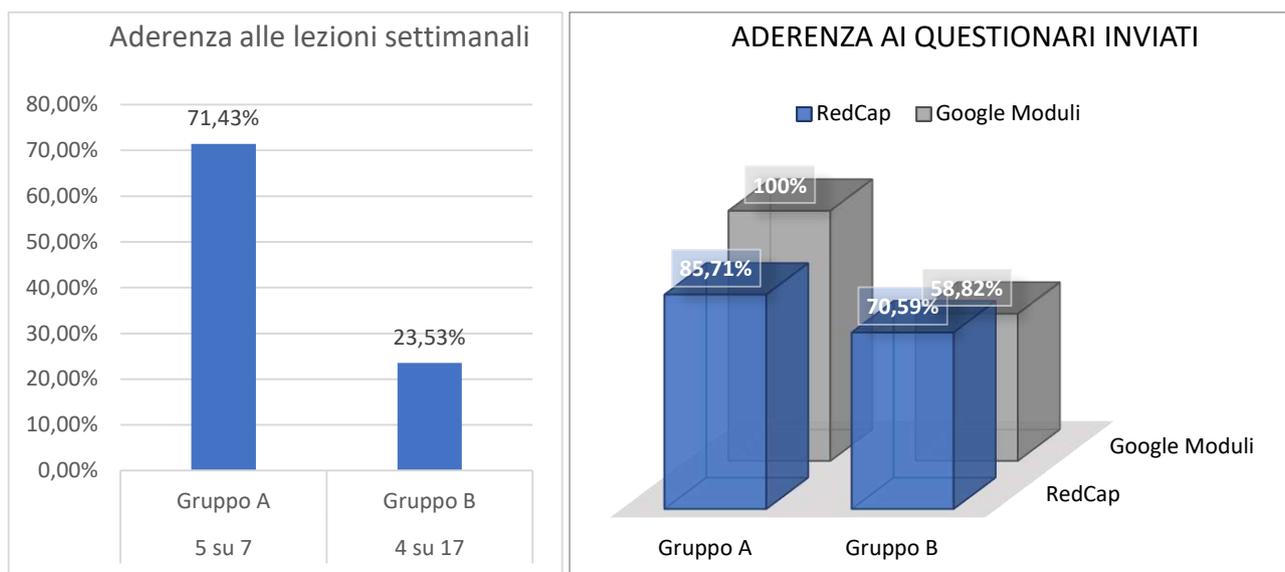


Figura.10-11. Pazienti che hanno partecipato ad almeno il 75% delle lezioni e pazienti che hanno risposto ad almeno il 75% dei questionari ricevuti

Per esempio, di 3 pazienti su 17 non si ha neanche la metà delle scale di valutazione, problema simile per 5 pazienti su 17 inerenti i questionari di Google Moduli. Il gruppo che ha seguito le lezioni via Zoom non ha presentato le stesse problematiche. In tre mesi, da t0 a t12, ogni paziente ha ricevuto 7 questionari: 3 di RedCap e 4 di Google Moduli. In rari items i dati sono stati francamente errati o inseriti male, motivo per il quale in queste statistiche non si è tenuto conto delle risposte.

Un dato interessante che è emerso è che solo 4 pazienti su 24 hanno riportato in sei occasioni totali effetti indesiderati che hanno attribuito alle lezioni, tutte seguivano con modalità asincrona. Tre di loro avevano affermato di aver svolto anche altra attività fisica durante la settimana, non ne è però nota l'intensità o la tipologia; tuttavia altre pazienti che hanno dichiarato di non avere praticato movimento non hanno riportato nulla. Una paziente tra le partecipanti con effetti indesiderati soffriva di neuropatia sensitiva distale ed un'altra aveva crolli vertebrali. Nel Gruppo A però vi era una donna con crolli vertebrali e stenosi midollare lombare che non ha constatato effetti negativi. Nel complesso, ci sono stati effetti indesiderati al trattamento riportati in 6 questionari, il 6,38% del totale sui 94 inviati, e l'8,7% del totale sui 69 ricevuti.

## 6.5 Scale di valutazione

### 6.5.1 Popolazione totale

Sono stati inizialmente confrontati i gruppi di lavoro, tenendone conto come popolazione unica, nei vari punti temporali: t0, t6, t12, t24, t36. Le doppiette sono state esaminate in tutte le combinazioni possibili dove il tipo di variabile lo consentiva. I risultati più interessanti sono stati osservati sulla fatigue, sulla percezione della propria salute, sull'ansia e sulla qualità di vita.

	t0	t6	t12	t24	t36	
VAS_pp	28,3	23	21,3	21,3	20,13	
VAS_ptgh	74,4	72,8	74,8	70	64,19	$p_{24-12}=0,039; p_{36-12}=0,044$
VAS_ms	26,1	28,3	23,7	26,7	25,19	
VAS_ms_2	27,7	23,2	22,4	21,6	DATO ERRATO	
VAS_pga	21,5	21,4	20,7	23,3	20,75	
HADS_a	7,7	7	7,1	6,3	6,93	$p_{24-0}=0,02$
HADS_d	6,1	5,6	5,5	5,3	5,93	
IPAQ totale	1124,89	1300,83	1488,38	1082,2	1167,33	
HAQ	0,31	0,341	0,413	0,408	0,32	$p_{0-12}=0,043; p_{0-24}=0,043$
FACIT	39,9	41,2	39,4	40,1	37,07	$p_{12-6}=0,021; p_{36-6}=0,021$

Tabella.4. Punteggio medio alle scale analizzate. Su sfondo verde sono i test significativi, su sfondo giallo i test non significativi con parziali significatività nei campioni confrontati. Legenda: “pp” – VAS dolore; “ptgh” – VAS stato di salute generale; “ms”- VAS; rigidità mattutina; “ms\_2” – VAS durata della rigidità mattutina; “pga”- VAS percezione di quanto si è colpiti dalla malattia. Si identifica, nell’ultima casella della variabile Ms\_2 un errore di digitazione che ha condotto ad un valore inverosimile. Motivo per cui non è stato inserito

La FACIT rilevata durante l’intervento ed al termine dell’intervento ha mostrato un confronto statisticamente significativo in miglioramento: al t6 ha punteggio medio 41,2, a t12 39,4 e a t36 37,07. La fatigue è una misura di qualità di vita e la FACIT ha identificato come ad aprile (t6) le pazienti abbiano registrato i benefici maggiori in merito a questo aspetto, raggiungendo il minimo beneficio a dicembre.

Sample 1-Sample 2	Statistica del test	Sig.
FACITF_total.W12- W0	,967	,094
FACIT-F_W36- W0	,967	,094
FACITF_total.W12- W06	1,333	,021
FACIT-F_W36- W06	1,333	,021
FACITF_total.W12- W36	,000	1,000
FACITF_total.W12- W24	-,867	,133
FACIT-F_W36- W24	,867	,133
FACITF_total.W24- W0	,100	,862
FACITF_total.W24- W06	,467	,419
FACITF_total.W0- W06	-,367	,525

Tabella.5. Analisi della varianza per ranghi a due vie di Friedman a campioni correlati

Alla percezione dello stato di salute generale, le partecipanti hanno fornito il massimo punteggio medio nella VAS\_ptgh subito dopo aver terminato l’intervento di fisioterapia al t12 (74,8), molto superiore rispetto ai follow-up (t24= 70, t36= 64,2). La percezione della propria salute, quindi, è migliore durante la presa in carico che dopo.

Un altro dato importante è rappresentato dalla riduzione dell'ansia all'HADS\_anxiety che segue un trend in miglioramento, con andamento decrescente nei valori di ansia riportata, fino a risalire a 6 mesi dal termine dell'intervento; da una media di 7,7 di t0 a 6,3 di t24, risale a 6,93 a t36. Il punto di maggiore benessere mentale risulta essere dopo 3 mesi dal termine delle lezioni, quindi tra agosto e settembre. Osservando la severità dell'ansia si evince come la percentuale dei pazienti con livelli normali vada crescendo, mantenendosi sostanzialmente stabile anche a dicembre 2022.

		t0		t6		t12		t24		t36	
		n°	%	n°	%	n°	%	n°	%	n°	%
HADS_anxiety	normal	12	52,17	13	61,90	15	65,22	15	65,22	9	64,29
	mild	6	26,09	3	14,29	2	8,70	3	13,04	3	21,43
	moderate	4	17,39	5	23,81	5	21,74	5	21,74	1	7,14
	severe	1	4,35	0	0,00	1	4,35	0	0,00	1	7,14
tot		23		21		23		23		14	
HADS_depression	normal	15	65,22	13	61,90	14	60,87	17	73,91	7	50,00
	mild	5	21,74	6	28,57	5	21,74	3	13,04	4	28,57
	moderate	3	13,04	2	9,52	4	17,39	3	13,04	3	21,43
	severe	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00

Tabella.6. Distribuzione della severità, ai vari timepoint, della situazione psicoaffettiva basandosi sui punteggi all'HADS\_anxiety e HADS\_depression.

In ultimo, è stata rilevata una differenza statisticamente significativa nell'HAQ score al confronto tra t12 e t24 rispetto al t0, in senso peggiorativo. Osservando i valori del punteggio medio, l'HAQ al t0 era 0,31 salito a 0,413 al t12 poi 0,408 al t24. L'HAQ ha praticamente dimostrato un andamento del tutto peculiare, aumentando tra i vari time-point fino al plateau del t12, riassetandosi a t36.

Sample 1-Sample 2	Statistica del test	Sig.
HAQ_total.W0- W06	-,333	,564
HAQ_total.W0- W36	-,500	,386
HAQ_total.W0- W12	-1,167	,043
HAQ_total.W0- W24	-1,167	,043
HAQ_total.W06- W36	-,167	,773
HAQ_total.W06- W12	-,833	,149
HAQ_total.W06- W24	-,833	,149
HAQ-DI_W36- W12	,667	,248
HAQ-DI_W36- W24	,667	,248
HAQ_total.W12- W24	,000	1,000

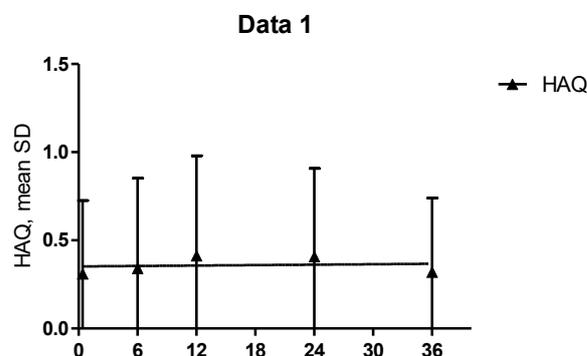


Tabella.7. Analisi della varianza per ranghi a due vie di Friedman a campioni correlati

Figura.12. Retta di regressione lineare degli HAQ score

Siccome l'HAQ identifica la disabilità percepita nella vita quotidiana, secondo quanto rilevato la qualità di vita risulterebbe peggiorata durante il periodo di intervento, migliorando successivamente. Tale analisi limitata ai valori "crudi" rilevati però entra in contrasto con altri dati a disposizione: analizzando la severità dell'HAQ si nota come al t12 ci sia invece il maggior numero di pazienti con disabilità lieve (pazienti "mild" al 95,7%) ed un solo paziente con disabilità grave. Al t24 la severità del campione è praticamente identica al t0.

	t0	%	t6	%	t12	%	t24	%	t36	%
mild	21	91,30	20	90,91	22	95,65	21	91,30	14	93,33
moderate	2	8,70	2	9,09	0	0,00	2	8,70	1	6,67
severe	0	0,00	0	0,00	1	4,35	0	0,00	0	0,00

Tabella.8. Distribuzione della severità di punteggio all'HAQ score. Maggiore è il punteggio, più grande è la disabilità. Il totale dei questionari è inferiore ai 24 totali per mancata risposta di alcune pazienti

Per quanto riguarda le altre valutazioni, si evidenziano trend positivi ma non significativi. Osservando il punteggio medio, la depressione segue lo stesso andamento temporale dell'ansia: benessere in aumento, con plateau al t24 dopo 3 mesi dal termine. La severità dell'HADS\_depression, intesa come variabile qualitativa, ha andamento altalenante tanto maggiore quanto è più grave la depressione al baseline; in paragone, l'HADS\_anxiety ha un andamento più regolare. L'IPAQ, nonostante abbia un deciso incremento temporale durante le settimane delle lezioni, non ha tuttavia avuto variazioni significative; nel periodo estivo c'è la massima inattività per tornare a valori iniziali a t36. Di seguito è riportata una espressione grafica dell'andamento dei MET settimanali calcolati con il questionario IPAQ.

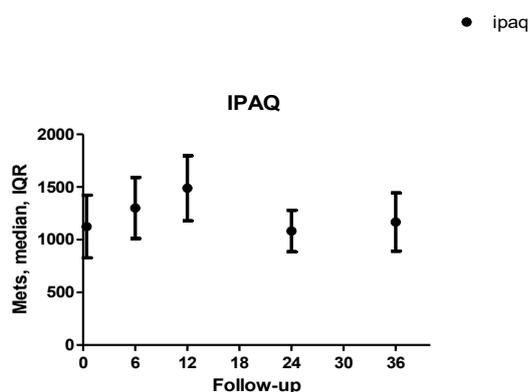


Figura.13. MET medi nei time-point

Probabilmente la variazione dei MET non è sufficientemente elevata da garantire la significatività nell'analisi a campioni correlati. Bisogna segnalare che i valori nei questionari, analizzando i singoli pazienti, sono estremamente variabili (vedi Allegato 2).

Ad esclusione della VAS\_ptgh, di cui è già stata espressa la significatività, le altre voci sull'attività di malattia sono state esaminate nel loro complesso.

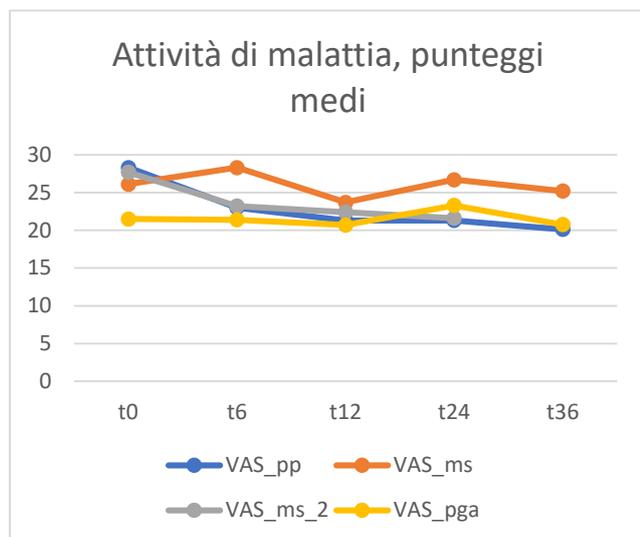


Figura.14-15. VAS\_pp: intensità del dolore; VAS\_ms: intensità della rigidità mattutina; VAS\_ms\_2: durata della rigidità mattutina; VAS\_pga: sensazione di quanto si ritiene essere stati colpiti dalla malattia. Il periodo indagato è dei precedenti 7 giorni

Si osserva come, sia nella media che nella mediana, ci sia un generale decremento del dolore, intensità della rigidità mattutina e interferenza della malattia nella vita quotidiana al termine delle lezioni. Questi ultimi due parametri risalgono dopo 3 mesi. Il valore a t36 della VAS\_ms\_2 non è stato inserito perché, come evidenziato dalla Tabella.4, il dato non era veritiero a causa di un probabile errore di digitazione.

### 6.5.2 Confronto tra Gruppo A e Gruppo B

Dopo aver esaminato l'intero campione delle pazienti come popolazione unica, si è provveduto a confrontare i due gruppi di lavoro per verificare eventuali differenze a seguito dell'una o l'altra modalità di erogazione. Non risulta una modalità migliore dell'altra, l'unica associazione significativa è nella scala HAQ al t24, dove il Gruppo B ha qualità di vita maggiore del Gruppo A. Più nello specifico, ciò che risulta non è lo score in sé, ma la distribuzione della severità della disabilità. Nel caso presentato, dei 16 partecipanti del Gruppo B che hanno risposto, tutti avevano una disabilità lieve (mild), quindi il 100% del campione. Dei 7 partecipanti del Gruppo A 2 avevano disabilità "moderate", quindi il 28,6%, ed i rimanenti erano "mild". Osservando le singole distribuzioni riportate in Figura.16, il Gruppo B ha sempre elevatissime percentuali di benessere mentre il Gruppo A fino al t12, ha quantità di "mild" costante; dal termine delle lezioni invece aumentano i pazienti con disabilità maggiore. Va anche considerato che il campione del Gruppo A è più piccolo e che piccole variazioni registrano grandi differenze percentuali. In merito alla distribuzione della FACIT nel Gruppo A e B, è possibile notare come i benefici maggiori li abbiano

ottenuti i partecipanti che hanno seguito le lezioni via Zoom passando da 37,1 punti medi a 40,5, mentre chi frequentava le lezioni in modalità asincrona si è tenuto abbastanza costante. Le lezioni via Zoom sembrano aver dato permanenza di beneficio nell'HADS-ansia, che ha visto aumentare la percentuale dei "normal" da 42,9% al t0 all'80% al t36 ininterrottamente ad ogni follow-up, evento che non si è verificato nel gruppo YouTube. Anche nella VAS\_pp sembra che i risultati siano stati più alti in chi ha seguito via Zoom: il punteggio sul dolore percepito si è ridotto da 38 a 22, mentre nel Gruppo B è passato da 24 a 19. E' importante sottolineare che, in queste scale, chi seguiva le lezioni sincrone aveva in media punteggi peggiori in partenza.

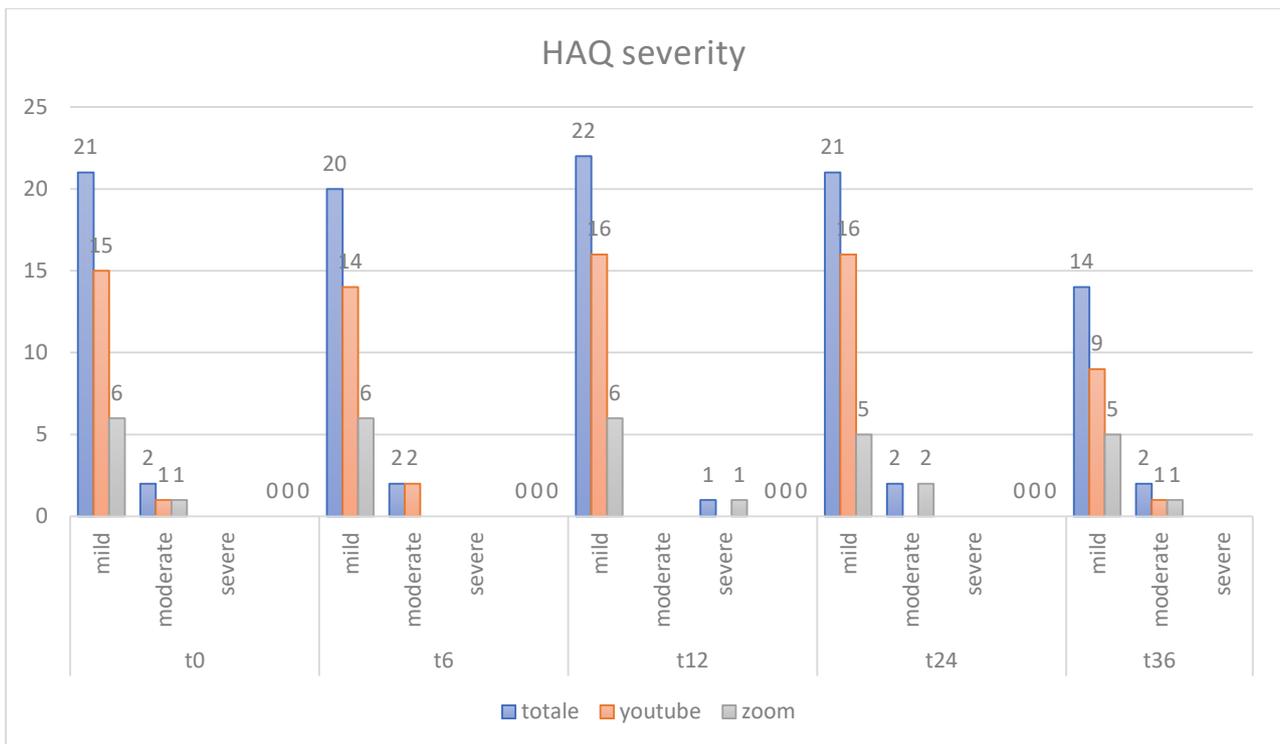


Figura.16. Distribuzione dell'HAQ severity ai time-point

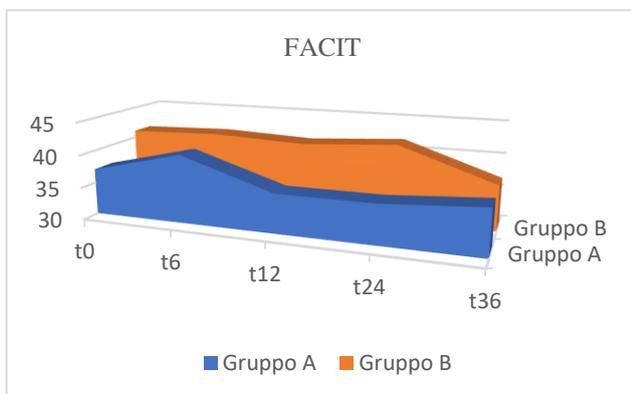


Figura.17. Distribuzione del FACIT score ai time-point

## Capitolo 7 Discussione

La prima considerazione da fare circa la prima parte dello studio, in cui si è ricercata l'evidenza di letteratura a supporto di un interventi fisioterapico in pazienti adulti con LES, è che la letteratura si è rivelata particolarmente scarsa: i trial sono limitati, minori di altre patologie reumatologiche, e solo raramente gli autori hanno descritto le attività svolte nell'intervento in termini di serie, ripetizioni, intensità e tipologia. Le informazioni maggiormente reperite riguardavano la frequenza settimanale e la durata della singola sessione di intervento. Un solo articolo (38) ha allegato foto degli esercizi che i partecipanti svolgevano. L'eterogeneità degli interventi e degli outcome valutati ha reso evidente come il lupus possa sì beneficiare di molteplici tipologie di attività, ma che i miglioramenti è difficile coinvolgano ogni outcome analizzato. In pratica, è probabile che un paziente con lupus possa sentirsi meglio sia che segua sessioni di educazione sanitaria, sia che effettui il rinforzo della core, così come gli esercizi di rilassamento e di resistenza. Viceversa, è improbabile che abbia miglioramenti così elevati da investire tutto il complesso clinico della patologia, e saranno concentrati più su determinati aspetti che su altri. Nel discernere quale tipologia di attività poter meglio pianificare, un aiuto è stato fornito dal materiale didattico a disposizione (44) che ha fatto chiarezza sugli aspetti legati soprattutto all'intensità di lavoro, prima fra tutte quella aerobica che ha investito le ultime 3 settimane di studio. In particolare, nei pazienti decondizionati è sufficiente un lieve aumento della FC (anche del 20-30%) per ottenere effetto allenante e ciò consente di coniugare il principio della sicurezza clinica alle evidenze sul training aerobico. Si sottolinea come siano molti gli articoli dove viene enunciato che l'attività perfetta per il paziente lupico non è ancora stata trovata, seppur con netta preferenza verso quest'ultimo.

La preferenza delle partecipanti è virata verso una tipologia di attività dove sono le pazienti stesse a gestirsi i tempi di lavoro. Probabilmente a causa degli impegni quotidiani molte hanno scelto di partecipare al Gruppo YouTube dove il paziente aveva comunque modo di svolgere la lezione quando lo desiderasse; abbiamo osservato nello studio come la presenza del fisioterapista però garantisca aderenza più elevata ed in aggiunta anche trend migliori nelle scale analizzate.

Per quanto concerne la strutturazione delle lezioni, spesso è stato possibile avvalersi dell'opinione delle pazienti che frequentavano le lezioni via Zoom per la formulazione delle lezioni successive; a tal proposito, i primi minuti di ogni lezione dedicati al feedback personale sono stati preziosi per dirigere l'intervento negli incontri successivi. La scelta di variare ad ogni settimana la lezione è dipesa dal rischio di incorrere in noia con crollo dell'aderenza soprattutto per le partecipanti via YouTube; ad ogni modo molti esercizi si sono riproposti in multiple occasioni se considerati particolarmente importanti. Le attività sono state selettive e globali, si è lavorato di controllo di movimento e di forza,

le mobilizzazioni hanno riguardato tutto il corpo dal capo alle caviglie. Si voleva creare un pool di esercizi che potessero essere sempre fruibili nel setting domiciliare, con minima spesa (acquisto del theraband) e per spazi ristretti. La propriocezione è stata la chiave di volta attraverso cui le pazienti potevano graduare la difficoltà delle attività, venivano incoraggiate ovviamente alla prudenza. Per questo motivo la scelta delle resistenze è virata a pesi leggeri di 0,5-1kg o ad una resistenza auxotonica bassa. Per coinvolgere maggiormente le pazienti con background sportivo, in fase di riscaldamento per una settimana sono stati sperimentati movimenti balistici, sempre incoraggiando le pazienti maggiormente sedentarie ad utilizzare cautela: nessuna paziente ha lamentato fastidi le sedute successive. Una grossa sfida è rappresentata dall'ultimo periodo, in cui le pazienti avrebbero dovuto svolgere attività di tipo aerobico in ambienti piccoli e senza attrezzatura, motivo per il quale è stato sfruttato l'allenamento a circuito per il recupero attraverso altri esercizi.

In questo studio c'è stata compresenza molteplici quadri di comorbidità associati a differenze di età notevoli (tra i 40 ed i 65 anni); l'anamnesi delle pazienti segnala neuropatie distali, neuroLES, nefrite lupica, osteoporosi con crolli vertebrali, fibromialgia, artrosi a ginocchio, spalla e polso. Il risultato è stato comunque l'aver registrato pochi eventi avversi, in misura di 6 su 94 questionari inviati totali, corrispondenti a 4 pazienti su 17.

Si può affermare, quindi, che anche da remoto è possibile creare un intervento terapeutico mirato, efficace ma soprattutto sicuro a pazienti con artrite lupica. Valutare al t0 l'attività di malattia nei pazienti è stato imprescindibile, infatti tutte le pazienti che hanno concluso lo studio erano in buon controllo e non ci sono state riacutizzazioni, a sostegno di quanto già identificato in letteratura. La scarsità di donne sovrappeso e l'assenza di fumatrici nel campione fa pensare ad una situazione in cui c'è elevata compliance per il mantenimento della propria salute e la prevenzione di flare-up di malattia, confermata dal fatto che c'è solo un caso di dislipidemia.

L'aderenza al trattamento, intesa sia come presenza alle lezioni che risposta ai questionari, è stata mediamente piuttosto buona, purtroppo alcune analisi hanno risentito di dati mancanti a causa di ritardi e/o problemi legati alla tecnologia. A partire da Maggio, dal questionario RedCap inviato subito dopo il termine delle lezioni, alcune partecipanti hanno inviato risposte con un ritardo di due tre settimane e ciò ha sicuramente influito anche sui risultati statistici che potrebbero giustificare come l'HAQ score rilevi qualità di vita peggiore rispetto all'inizio dello studio. Sicuramente la quantità di materiale da compilare periodicamente potrebbe essere stata onerosa per qualche persona, tuttavia dilazionare maggiormente le tempistiche avrebbe portato ad avere rilevazioni meno puntuali. La frequenza delle lezioni in modalità sincrona probabilmente è stata percepita come una presa in carico maggiore per le pazienti che hanno risposto positivamente con partecipazione più elevata.

Per ciò che concerne le scale di valutazione prese in considerazione, l'aumento dell'HAQ score medio osservato dipende dall'unico paziente che in quel momento sperimentava disabilità maggiore ed ha riequilibrato la quasi totalità delle pazienti mild (22 su 23 che hanno risposto ai questionari a t12). L'intervento quindi non ha peggiorato la gravità della qualità di vita complessiva, a conferma della bontà delle sessioni ideate e ricordando che i punteggi erano già buoni al t0. È importante evidenziare come nel campione analizzato la maggior parte delle pazienti avesse già un HAQ molto buono, con punteggi bassi di disabilità: in questo contesto, ottenere un ulteriore miglioramento risulta difficoltoso.

Per quanto riguarda la FACIT, le lezioni hanno dimostrato la capacità di ridurre la fatigue significativamente; nel follow-up l'assenza di attività specifica ha invece peggiorato la FACIT. La VAS\_ms ha evidenziato aumento al t6 della rigidità, ma la sua durata, come il dolore, non sono aumentate: questo dato suggerisce che all'origine dell'aumento della rigidità non vi siano cause infiammatorie, e quindi un peggioramento della malattia articolare di base, che causerebbe una prolungata morning stiffness. È possibile che, per le pazienti più sedentarie, l'inizio di attività fisica abbia comportato delle rigidità muscoloscheletrica post-attività che comunque non è stata percepita come problematica, vista la mancata segnalazione tra gli eventi avversi.

Per quanto riguarda la percezione dell'attività di malattia, questa si è ridotta durante le lezioni, senza permanenza del beneficio oltre il loro termine. Si è visto come le partecipanti abbiano mostrato tentativi di cambiamento dei loro comportamenti sedentari. Forse, complice il caldo estivo, è stato difficile instaurare quelle abitudini.

Un risultato importante di questo studio è l'effetto benefico delle sedute di fisioterapia sulla componente di ansia presentata dalle pazienti. Inoltre, l'ansia e la depressione mantengono lo stato di benessere per lungo tempo. Questo dato si è rivelato essere oltre le aspettative in quanto una revisione sistematica sulla popolazione generale (45) ha trovato evidenze discordanti ed inconclusive sui risvolti di benessere mentale per l'attività fisica a bassa intensità, mentre sono indubbi i benefici per quella ad alta intensità. Sicuramente l'intervento fisioterapico non incontra parametri di intensità elevati, ma sono stati sufficienti a stabilire una variazione importante e duratura nell'ansia. La depressione, nelle sue componenti multifattoriali, è più impegnativa da modificare.

Complessivamente, considerando le scale di valutazione utilizzate, si può affermare che durante la presa in carico, l'intervento ha ridotto in modo variabile il dolore, la rigidità mattutina, l'impatto del LES nella quotidianità e la fatigue ed incrementato i comportamenti attivi, il proprio stato di salute ed il benessere mentale. Nei follow-up, per quanto riguarda il benessere mentale, c'è permanenza dei risultati raggiunti, altrimenti si assiste generalmente ad una ricaduta verso i valori di partenza.

L'erogazione di questo intervento via YouTube è la modalità preferita ma a questo approccio non sembra essere associata una maggiore efficacia, che sembra essere presente invece nel gruppo Zoom. Una particolarità notata è che, il Gruppo A, rispetto al Gruppo B, nonostante avesse SLEDAI in partenza più basso, età minore, rischio cardiovascolare e anamnesi patologica remota tendenzialmente migliori abbia punteggi mediamente peggiori alle diverse scale di valutazione. In merito a ciò, le distribuzioni dei singoli punteggi sono talmente ampie che è difficile trarre dati conclusivi: il lupus impatta in modo eterogeneo ed è difficile che la terapia, qualunque essa sia, abbia un effetto univoco su tutta la popolazione.

Si vuole aggiungere che, almeno a voce, molte partecipanti che si sono confrontate con lo studente e lo specialista Reumatologo, hanno espresso contentezza per il programma svolto. La soddisfazione trasmessa dovrebbe far propendere a considerare programmi simili anche in futuro, magari personalizzandoli maggiormente sul benessere di partenza dei partecipanti, sul loro rischio clinico personale o sul condizionamento di base.

## **Capitolo 8 Limiti**

La ridotta numerosità campionaria della popolazione oggetto di studio limita la validità dei nostri risultati. Una parte dei risultati potrebbe essere stata influenzata dalle preferenze (e forse anche dalle convinzioni) che le singole partecipanti avrebbero potuto nutrire sulla modalità di lezione scelta, cosa che una randomizzazione avrebbe potuto evitare. Lo studio in cieco non sarebbe stato possibile in alcun modo. Alcuni autori (46) hanno identificato come il paziente tenda a sovrastimare spesso i dati nelle autovalutazioni, e ciò potrebbe aver avuto ripercussioni nell'aderenza dichiarata per le lezioni asincrone, nei MET dichiarati attraverso l'IPAQ ed in altre situazioni.

Più in generale, il limite maggiore dello studio è l'estrema variabilità del campione studiato al basale in termini di qualità di vita, attività di malattia percepita e benessere mentale (vedi Allegato 2).

## **Capitolo 9 Conclusioni**

Il LES è una malattia complessa e potenzialmente mortale, che interessa molteplici aspetti della sfera dell'individuo. Nonostante nella bibliografia esaminata gli autori si riferiscano all'attività fisica come curativa e preventiva nelle conseguenze della malattia, così come per un sano stile di vita in generale, nelle linee guida questi aspetti non vengono ancora citati (18, 47). Molti pazienti sono decondizionati, la maggior parte dei malati ha rischio cardiovascolare maggiore della popolazione sana. Nell'ottica di migliorare il benessere della persona e ridurre gli effetti della malattia legati alla sfera emotiva, alle abitudini sedentarie, alla fatigue ed al dolore, uno strumento utile può essere la telemedicina che ha dimostrato, attraverso lezioni in gruppo da remoto, di essere più che inclusiva nella multiforme patologia lupica con buoni profili di sicurezza. I giovamenti hanno impatto variabile a seconda della situazione di partenza del paziente, apportando migliorie tanto più significative quanto minore è lo status iniziale. Per favorire l'aderenza sarebbe auspicabile la presenza del fisioterapista, anche se un'ottima alternativa sembra essere la possibilità di svolgere le lezioni in forma autonoma per coinvolgere una popolazione maggiore. Sono augurabili ulteriori studi per indagare meglio l'efficacia del suddetto programma e, se possibile, aumentare l'intensità dell'intervento per massimizzare gli effetti della fisioterapia. Attualmente questo è l'unico trial in cui è stato svolto un programma di questo tipo, interamente da remoto e, per una parte del campione, interamente con lezioni asincrone. Trarre conclusioni definitive non è possibile ma si può affermare che gli aspetti che maggiormente vengono coinvolti sono la fatigue e la qualità di vita mentre quelli che perdurano per il tempo più lungo coinvolgono il benessere mentale.

## Capitolo 10 Bibliografia

1. Yuen H, Cunningham M. *Optimal management of fatigue in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic review*. TCRM. ottobre 2014;775-86.
2. Cojocaru M, Cojocaru IM, Silosi I, Vrabie CD, Mairescu T. *Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus*. Maedica. Ottobre 2011;330-6.
3. Magallares B, Lobo-Prat D, Castellví I, Moya P, Gich I, Martinez-Martinez L, et al. *Assessment of EULAR/ACR-2019, SLICC-2012 and ACR-1997 Classification Criteria in SLE with Longstanding Disease*. J Clin Med. gennaio 2021;10(11):2377.
4. Pons-Estel GJ, Alarcón GS, Scofield L, Reinlib L, Cooper GS. *Understanding the Epidemiology and Progression of Systemic Lupus Erythematosus*. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. febbraio 2010;39(4):257–68.
5. Lisnevskaja L, Murphy G, Isenberg D. *Systemic lupus erythematosus*. The Lancet. novembre 2014;384(9957):1878–88.
6. Bruce IN, O’Keeffe AG, Farewell V, Hanly JG, Manzi S, Su L, et al. *Factors associated with damage accrual in patients with systemic lupus erythematosus: results from the Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) Inception Cohort*. Ann Rheum Dis. settembre 2015;74(9):1706–13.
7. Hanly JG, O’Keeffe AG, Su L, Urowitz MB, Romero-Diaz J, Gordon C, et al. *The frequency and outcome of lupus nephritis: results from an international inception cohort study*. Rheumatology. febbraio 2016;55(2):252–62.
8. Murphy G, Lisnevskaja L, Isenberg D. *Systemic lupus erythematosus and other autoimmune rheumatic diseases: challenges to treatment*. The Lancet. agosto 2013;382(9894):809–18.
9. Rodríguez Huerta MD, Trujillo-Martín MM, Rúa-Figueroa Í, Cuellar-Pompa L, Quirós-López R, Serrano-Aguilar P. *Healthy lifestyle habits for patients with systemic lupus erythematosus: A systemic review*. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. febbraio 2016;45(4):463–70.
10. Osservatorio Nazionale sulla Salute della Donna [Internet]. *Indagine conoscitiva. “Pazienti e Lupus Eritematoso Sistemico: quale esperienza, vissuto ed impatto sulla qualità di vita?”*. 2012. [Consultato il 2022-2023]. Disponibile all’indirizzo: <https://fondazioneonda.it/it/progetto/lupus-eritematoso-sistemico-patologia-declinata-femminile/>
11. Mahmoud K, Zayat A, Vital EM. *Musculoskeletal manifestations of systemic lupus erythematosus*. Current Opinion in Rheumatology. settembre 2017;29(5):486–92.
12. Grossman JM. *Lupus arthritis*. Best Practice & Research Clinical Rheumatology. agosto

- 2009;23(4):495–506.
13. Aldhahi MI, Wooten LC, Hasni S, Mikdashi J, Keyser RE. *The association of breathing pattern with exercise tolerance and perceived fatigue in women with systemic lupus erythematosus: an exploratory case–control study*. *Rheumatol Int*. 2 novembre 2021;42(11):2003–11.
  14. Ugarte-Gil MF, Pons-Estel GJ, Vila LM, McGwin G, Alarcón GS. *Time in remission and low disease activity state (LDAS) are associated with a better quality of life in patients with systemic lupus erythematosus: results from LUMINA (LXXIX), a multiethnic, multicentre US cohort*. *RMD Open*. maggio 2019;5(1):e000955.
  15. Gordon C, Amissah-Arthur MB, Gayed M, Brown S, Bruce IN, D’Cruz D, et al. *The British Society for Rheumatology guideline for the management of systemic lupus erythematosus in adults*. *Rheumatology*. 1 gennaio 2018;57(1):e1–45.
  16. McArdle WD, Katch FI, Katch VL. *Exercise physiology. Nutrition, energy and human performance*. 8. ed. Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins. 2015. 1028p.
  17. Petersen JA, Naish C, Ghoneim D, Cabaj JL, Doyle-Baker PK, McCormack GR. *Impact of the COVID-19 Pandemic on Physical Activity and Sedentary Behaviour: A Qualitative Study in a Canadian City*. *IJERPH*. 22 aprile 2021;18(9):4441.
  18. Mak A. *Physical exercise and systemic lupus erythematosus*. *Rheumatology*. 1 maggio 2020;59(5):921–2.
  19. World Health Organization. [Internet]. *#HealthyAtHome – Physical activity*. [consultato il 2022-2023]. Disponibile all’indirizzo: <https://www.who.int/news-room/campaigns/connecting-the-world-to-combat-coronavirus/healthyathome/healthyathome---physical-activity>
  20. Ricci F, Izzicupo P, Moscucci F, Sciomer S, Maffei S, Di Baldassarre A, et al. *Recommendations for Physical Inactivity and Sedentary Behavior During the Coronavirus Disease (COVID-19) Pandemic*. *Front Public Health*. 12 maggio 2020;8:199.
  21. Auriemma RS, Pirchio R, Licciardi A, Scairati R, Del Vecchio G, Pivonello R, Colao A. *Metabolic syndrome in the era of COVID-19 outbreak: impact of lockdown on cardiometabolic health*. *J Endocrinol Invest*. Dicembre 2020;44(12):2845-47.
  22. Cransac-Miet A, Zeller M, Chaguè F, Faudre AS, Bichat F, Canchin N, et al. *Impact of COVID-19 lockdown on lifestyle adherence in stay-at-home patients with chronic coronary syndrome: towards a time bomb*. *Int J Cardiol*. 15 Gennaio 2021;323:285-7.
  23. Van Zanten JJCSV, Fenton SAM, Brady S, Metsios GS, Duda JL, Kitas GD. *Mental health and psychological wellbeing in rheumatoid arthritis during COVID-19. Can physical*

- activity help?*. *Mediterr J Rheumatol*. 21 settembre 2020;31(2):284-7.
24. Salaffi F, Stancati A. *Scale di valutazione e malattie reumatiche*. Mattioli 1885. 2001
  25. Presenti ML. *Qualità di vita e rischio psicopatologico in caregivers di pazienti con demenza fronto-temporale*. [Tesi di laurea]. Pisa: Università di Pisa Facoltà di Medicina e Chirurgia. 2014/2015.
  26. Zen M. *Studio sulla sospensione della terapia immunosoppressiva nel Lupus Eritematoso Sistemico: valutazione di prevalenza, rischio di riacutizzazioni dopo la sospensione, fattori predittivi e prognosi a breve e lungo termine*. Progetto sul Lupus Eritematoso Sistemico. 2019.
  27. Ugarte-Gil MF, Wojdyla D, Pons-Estel GJ, Catoggio LJ, Drenkard C, Sarano J, et al. *Remission and Low Disease Activity Status (LDAS) protect lupus patients from damage occurrence: data from a multiethnic, multinational Latin American Lupus Cohort (GLADEL)*. *Ann Rheum Dis*. dicembre 2017;76(12):2071-4.
  28. Sieczkowska SM, Smaira FI, Mazzolani BC, Gualano B, Roschel H, Peçanha T. *Efficacy of home-based physical activity interventions in patients with autoimmune rheumatic diseases: A systematic review and meta-analysis*. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. giugno 2021;51(3):576-87.
  29. Bogdanovic G, Stojanovich L, Djokovic A, Stanisavljevic N. *Physical Activity Program Is Helpful for Improving Quality of Life in Patients with Systemic Lupus Erythematosus*. *Tohoku J Exp Med*. 2015;237(3):193-9.
  30. Lee IH, Ryu YU. *Physical Therapy Combined with Corticosteroid Intervention for Systemic Lupus Erythematosus with Central Nervous System Involvement: A Case Report*. *J Phys Ther Sci*. 2014;26(11):1839-41.
  31. Powell AP, English J. *Exercise for Athletes With Inflammatory Arthritis*. *Current Sports Medicine Reports*. settembre 2018;17(9):302-7.
  32. Miozzi R, Benatti FB, De Sá Pinto AL, Lima FR, Borba EF, LPrado DM, et al. *Exercise training counterbalances chronotropic incompetence and delayed heart rate recovery in systemic lupus erythematosus: A randomized trial*. *Arthritis Care Res*. 2012;n/a-n/a.
  33. Fangtham M, Kasturi S, Bannuru RR, Nash JL, Wang C. *Non-pharmacologic therapies for systemic lupus erythematosus*. *Lupus*. maggio 2019;28(6):703-12.
  34. Middleton KR, Haaz Moonaz S, Hasni SA, Magaña López M, Tataw-Ayuketah G, Farmer N, et al. *Yoga for systemic lupus erythematosus (SLE): Clinician experiences and qualitative perspectives from students and yoga instructors living with SLE*. *Complementary Therapies in Medicine*. dicembre 2018;41:111-7.

35. Boström C, Elfving B, Dupré B, Opava CH, Lundberg IE, Jansson E. *Effects of a one-year physical activity programme for women with systemic lupus erythematosus – a randomized controlled study*. *Lupus*. maggio 2016;25(6):602–16.
36. Li LC, Feehan LM, Xie H, Lu N, Shaw C, Gromala D, et al. *Efficacy of a Physical Activity Counseling Program With Use of a Wearable Tracker in People With Inflammatory Arthritis: A Randomized Controlled Trial*. *Arthritis Care Res*. dicembre 2020;72(12):1755–65.
37. Lu MC, Koo M. *Effects of Exercise Intervention on Health-Related Quality of Life in Patients with Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Controlled Trials*. *Healthcare*. 15 settembre 2021;9(9):1215.
38. Keramiotou K, Anagnostou C, Kataxaki E, Galanos A, Sfikakis PP, Tektonidou MG. *The impact of upper limb exercise on function, daily activities and quality of life in systemic lupus erythematosus: a pilot randomised controlled trial*. *RMD Open*. gennaio 2020;6(1):e001141.
39. Tench CM. *Fatigue in systemic lupus erythematosus: a randomized controlled trial of exercise*. *Rheumatology*. 31 marzo 2003;42(9):1050–4.
40. Sieczkowska SM, Coimbra DR, Vilarino GT, Andrade A. *Effects of resistance training on the health-related quality of life of patients with rheumatic diseases: Systematic review with meta-analysis and meta-regression*. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. aprile 2020;50(2):342–53.
41. Avaux M, Hoellinger P, Nieuwland-Husson S, Fraselle V, Depresseux G, Houssiau FA. *Effects of two different exercise programs on chronic fatigue in lupus patients*. *Acta Clinica Belgica*. novembre 2016;71(6):403–6.
42. Abrahão M, Gomiero A, Peccin M, Grande A, Trevisani V. *Cardiovascular training vs. resistance training for improving quality of life and physical function in patients with systemic lupus erythematosus: a randomized controlled trial*. *Scandinavian Journal of Rheumatology*. 3 maggio 2016;45(3):197–201.
43. Yuen H, Holthaus K, Kamen D, Sword D, Breland H. *Using Wii Fit to reduce fatigue among African American women with systemic lupus erythematosus: A pilot study*. *Lupus*. ottobre 2011;20(12):1293–9.
44. Kisner C, Colby, LA, Bostard J. *Esercizio terapeutico. Fondamenti e tecniche*. 4. ed sulla 7. ed in lingua inglese. Padova: Piccin; 2019. 1132p.
45. Felez-Nobrega M, Bort-Roig J, Rumin M, Romano E, Faires M, Stubbs B, Stamatakis E et al. *Light-intensity physical activity and mental ill health: a systematic review of*

- observational studies in the general population. Int J Behav Nutr Phys Act.* settembre 2021;18(1):123.
46. Bachmann C, Oesch P, Bachmann S. Recommendations for Improving Adherence to Home-Based Exercise: A Systematic Review. *Phys Med Rehab Kuror.* febbraio 2018;28(01):20–31.
  47. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, Aringer M, Bajema I, Boletis JN, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* giugno 2019;78(6):736–45.
  48. Chtourou H, Trabelsi K, H'mida C, Boukhris O, Glenn JM, Brach M, et al. Staying Physically Active During the Quarantine and Self-Isolation Period for Controlling and Mitigating the COVID-19 Pandemic: A Systematic Overview of the Literature. *Front Psychol.* 19 agosto 2020;11:1708.
  49. Khan F, Granville N, Malkani R, Chathampally Y. Health-Related Quality of Life Improvements in Systemic Lupus Erythematosus Derived from a Digital Therapeutic Plus Tele-Health Coaching Intervention: Randomized Controlled Pilot Trial. *J Med Internet Res.* 20 ottobre 2020;22(10):e23868.
  50. Johnsson PM, Sandqvist G, Bengtsson A, Nived O. Hand function and performance of daily activities in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 15 ottobre 2008;59(10):1432–8.
  51. Sieczkowska SM, Astley C, Marques IG, Iraha AY, Franco TC, Ihara BP, et al. A home-based exercise program during COVID-19 pandemic: Perceptions and acceptability of juvenile systemic lupus erythematosus and juvenile idiopathic arthritis adolescents. *Lupus.* aprile 2022;31(4):443–56.
  52. Neill J, Belan I, Ried K. *Effectiveness of non-pharmacological interventions for fatigue in adults with multiple sclerosis, rheumatoid arthritis, or systemic lupus erythematosus: a systematic review.* *J Adv Nurse.* Gennaio 2007;57(2):225.
  53. Kelley GA, Kelley KS. Effects of exercise on depressive symptoms in adults with arthritis and other rheumatic disease: a systematic review of meta-analyses. *BMC Musculoskelet Disord.* dicembre 2014;15(1):121.
  54. Wu ML, Yu KH, Tsai JC. The Effectiveness of Exercise in Adults With Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review and Meta-Analysis to Guide Evidence-Based Practice: Meta-Analysis of Exercise in SLE. *Worldviews on Evidence-Based Nursing.* agosto 2017;14(4):306–15.
  55. Del Pino-Sedeño T, Trujillo-Martín MM, Ruiz-Irastorza G, Cuellar-Pompa L, De Pascual-

- Medina AM, Serrano-Aguilar P, et al. Effectiveness of Nonpharmacologic Interventions for Decreasing Fatigue in Adults With Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review: Treating Fatigue in Adults With SLE. *Arthritis Care & Research*. gennaio 2016;68(1):141–8.
56. Kelley GA, Kelley KS, Hootman JM, Jones DL. Effects of community-deliverable exercise on pain and physical function in adults with arthritis and other rheumatic diseases: a meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. Gennaio 2011;63(1):79-93.
57. Molina E, Petri M, Manno R, Williamson L, Williamson L, Timlin H. A prescription for exercise in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. dicembre 2021;30(14):2183–90.
58. Quaderni della Salute [internet]. Trattamento di pazienti affetti da artrite reumatoide con farmaci “biologici” anti TNFa. [consultato il 2022-2023]. Disponibile all’indirizzo: [http://www.quadernidellasalute.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_349\\_ulterioriallegati\\_ulteriorea\\_llegato2\\_alleg.pdf](http://www.quadernidellasalute.it/imgs/C_17_pubblicazioni_349_ulterioriallegati_ulteriorea_llegato2_alleg.pdf)
59. Galasso D, L’Andolina M, Marigliano NM, Galasso S, Forte G. La clinimetria nell’artrite reumatoide. *Italian Journal of Medicine*. settembre 2012;6(3):179–85.
60. Okon LG, Werth VP. Cutaneous lupus erythematosus: Diagnosis and treatment. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. giugno 2013;27(3):391–404.
61. Velayati F, Ayatollahi H, Hemmat M. A Systematic Review of the Effectiveness of Telerehabilitation Interventions for Therapeutic Purposes in the Elderly. *Methods Inf Med*. maggio 2020;59(02/03):104–9.
62. Yuen HK, Wang E, Holthaus K, Vogtle LK, Sword D, Breland HL, et al. Self-Reported Versus Objectively Assessed Exercise Adherence. *The American Journal of Occupational Therapy*. 1 luglio 2013;67(4):484–9.

## Allegato 1

	YOUTUBE			ZOOM		
	Medio	Deviazione standard	Mediana	Medio	Deviazione standard	Mediana
Age	48,52	5,73	50,30	45,75	4,09	45,75
BMI	24,1	6,1	22,2	21,4	5,3	19,4
vas_pp.W0	24,0	22,6	15,5	38,1	35,1	50,0
vas_ptgh.W0	72,2	19,3	76,0	79,4	15,2	83,0
vas_ms.W0	25,4	30,6	9,0	27,7	29,6	21,0
vas_ms_2.W0	31,8	44,2	5,0	17,5	24,0	7,5
vas_pga.W0	22,3	27,7	9,0	19,9	28,4	17,0
HADS_anxiety_total.W0	7,1	3,5	5,5	9,0	4,8	8,0
HADS_depression_total.W0	5,9	3,7	5,0	6,6	4,1	5,0
IPAQ7_total_METS.W0: IPAQ7 METS total	345,9	295,0	307,5	263,7	218,1	225,0
HAQ_total.W0: HAQ-DI total	,320	,408	,125	,286	,466	,000
FACITF_total.W0: FACIT-F score	41,1	8,5	44,0	37,1	10,1	36,0
vas_pp.W06	21,9	21,1	19,5	25,3	26,7	20,0
vas_ptgh.W06	70,8	21,2	75,5	77,4	15,6	80,0
vas_ms.W06	28,2	29,1	17,0	28,6	28,4	21,0
vas_ms_2.W06	26,8	37,9	5,0	14,2	23,3	5,0
vas_pga.W06	24,1	25,8	20,0	15,3	20,5	3,0
HADS_anxiety_total.W06	6,3	3,7	5,0	8,7	4,6	8,0
HADS_depression_total.W06	5,1	3,8	4,0	7,0	3,9	7,5
IPAQ7_total_METS.W06: IPAQ7 METS total	372,7	328,6	240,0	187,0	76,2	195,0
HAQ_total.W06: HAQ-DI total	,406	,564	,125	,167	,303	,000
FACITF_total.W06: FACIT-F score	41,5	10,4	44,5	40,5	9,2	44,5
vas_pp.W12	21,8	24,5	13,0	20,3	30,6	13,0
vas_ptgh.W12	75,7	16,9	75,5	72,7	27,5	81,0
vas_ms.W12	25,5	28,0	14,0	19,4	35,8	5,0
vas_ms_2.W12	23,0	48,1	10,0	21,4	44,1	,0
vas_pga.W12	18,6	19,6	10,0	25,6	37,2	5,0
HADS_anxiety_total.W12	6,7	4,2	6,5	8,0	4,6	6,0
HADS_depression_total.W12	5,2	4,2	3,0	6,3	5,1	8,0
IPAQ7_total_METS.W12: IPAQ7 METS total	423,4	335,6	285,0	381,7	513,4	215,0
HAQ_total.W12: HAQ-DI total	,367	,394	,188	,518	,876	,125

FACITF_total.W12 : FACIT-F score	40,9	8,2	42,5	36,0	9,0	38,0
vas_pp.W24	20,7	15,9	21,0	22,9	34,8	9,0
vas_ptgh.W24	70,0	16,8	72,5	69,9	26,7	82,0
vas_ms.W24	27,9	23,2	19,5	24,0	29,9	5,0
vas_ms_2.W24	26,4	31,2	15,0	11,4	22,1	,0
vas_pga.W24	24,5	20,0	23,5	20,4	30,2	7,0
HADS_anxiety_tot al.W24	6,2	3,8	4,0	6,6	5,0	5,0
HADS_depression _total.W24	5,1	4,1	4,5	6,0	5,0	5,0
IPAQ7_total_MET S.W24: IPAQ7 METS total	328,1	272,4	215,0	312,1	236,4	290,0
HAQ_total.W24: HAQ-DI total	,383	,372	,250	,464	,752	,000
FACITF_total.W24 : FACIT-F score	41,8	7,3	44,5	36,1	12,4	38,0
vas_pp_W36	19,00	19,18	15,00	22,00	29,81	10,50
vas_ptgh_W36	67,50	23,35	72,50	58,67	32,98	69,00
vas_ms_W36	31,20	26,32	29,00	15,17	26,20	2,00
vas_ms_2_W36	119,00	236,41	30,00	153,33	231,16	30,00
vas_pga_W36	22,80	20,15	21,00	17,33	35,42	1,50
HAQ-DI_W36	,26	,36	,13	,40	,53	,13
FACIT-F_W36	36,89	12,44	40,00	37,33	12,86	38,50
ipaq-total_W36	1196,78	1061,09	693,00	1123,17	1192,41	602,75
hads-d_W36	7,22	5,24	5,00	3,60	3,71	1,00
hads-a_W36	7,89	4,17	8,00	5,20	3,77	5,00

## Allegato 2

Analisi della dispersione campionaria in alcune delle scale indagate, nei vari follow-up.

