



**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
DIN CRAIOVA
ȘCOALA DOCTORALĂ**



TEZĂ DE DOCTORAT

KINETOPROFILAXIA SECUNDARĂ

ÎN

ARTROPATIA PSORIAZICĂ

- Rezumat -

CONDUCĂTOR DE DOCTORAT:

Prof. Dr. Vergil PĂTRAȘCU

STUDENT -
DOCTORAND:

**Lavinia Claudia
OCHIANĂ**

**Craiova
2020**

CUPRINS

Introducere	pg 1
Povara Clinică	pg 1
Calitatea Vieții (QoL) pacienților cu PsA	pg 2
Povara economică	pg 2
Material și metodă	pg 3
Rezultate	pg 4
Discuții	pg 6
Concluzii	pg 8
Anexe	pg 9

KINETOPROFILAXIA SECUNDARĂ ÎN PSORIAZISUL ARTROPATIC

Cuvinte cheie: Kinetoterapia, Psoriazisul Artropatic, Durere, Calitatea Vieții

Introducere

Psoriazisul artropatic este o boală debilitantă emoțional și fizic, care are un impact negativ semnificativ asupra vieții persoanei afectate. În plus, printre cei care au PsA, mai mult de jumătate prezintă artrită erozivă progresivă, și majoritatea dintre ei au deficit funcțional. Deficitul funcțional asociat cu PsO și PsA are ca rezultat o creștere a costurilor de asistență medicală, o reducere a calității vieții, incluzând aici o rată scăzută a ocupării forței de muncă. În efortul de a îmbunătăți opțiunile terapeutice pentru pacienții care suferă de aceste boli, cercetările au condus la descoperirea mai multor terapii care vizează direct răspunsul imunitar care conduce la PsO /PsA. O proteină specifică ce s-a dovedit a fi o țintă eficientă pentru terapie este factorul de necroză tumorală (TNF- α). Adalimumab este primul anticorp monoclonal complet umanizat orientat împotriva TNF- α . Acesta a demonstrat îmbunătățiri semnificative ale manifestărilor cutanate și articulare, diminuând dizabilitățile cauzate de deteriorarea articulară, inhibând distrucțiile structurale la nivel radiografic și îmbunătățind calitatea vieții în rândul pacienților cu PsA. Cu toate acestea nu toți pacienții au un răspuns pozitiv la Adalimumab. În ciuda progreselor majore făcute în ultimii ani în ceea ce privește PsA și PsO, incluzând datele epidemiologice, genetice și patogenetice, informații privind rolul citokinelor inflamatorii, în special TNF- α și IL-17, care au condus la dezvoltarea de terapii țintite de care au beneficiat în mare măsură pacienții cu PsA și PsO, nu există suficiente dovezi științifice legate de influența kinetoterapiei în PsA, singurele date provenind din studiile pe pacienți cu AS.

Povara clinică. Evoluția PsA poate fi variabilă și imprevizibilă, variind de la boala ușoară și nedestructivă la artrita erozivă și deformantă, observată la 40% până la 60% dintre pacienții cu PsA. Pacienții netratați pot dezvolta inflamații persistente, leziuni articulare, dizabilități fizice și mortalitate crescută. Povara dizabilității fizice este substanțială la pacienții cu PsA, funcția fizică se agravează în timp ce numărul articulațiilor inflamate și activitatea bolii crește. Pe lângă afectarea pielii și a articulațiilor, PsA a fost asociată și cu alte afecțiuni inflamatorii, inclusiv tulburări autoimune (cum ar fi iritita și uveita) și factori de risc crescut pentru bolile cardiovasculare (BCV).

Calitatea Vieții (QoL) pacienților cu PsA. Subiectul care ne interesează cel mai mult în această cercetare îl reprezintă calitatea vieții pacienților cu PsA sau mai exact cât de mult este afectată calitatea vieții de PsA. Potrivit Organizației Mondiale a Sănătății (OMS), QoL este definită drept „percepția individului asupra poziției sale în viață, în contextul culturii și sistemelor de valori în care trăiește și în raport cu obiectivele, așteptările, standarde și preocupările acestuia. Este un concept amplu, influențat într-un mod complex de sănătatea fizică, starea psihică, credințele personale, relațiile sociale și relația sa cu caracteristicile relevante ale mediului său”. PsA reprezintă o povară majoră pentru pacienți, diminuându-le capacitatea de a desfășura activități zilnice și reducând calitatea vieții lor. Scorurile funcției fizice și a calității vieții asociate sănătății (HRQoL) sunt mai mici la pacienții cu PsA comparativ cu persoanele sănătoase și cu pacienții cu alte artrite inflamatorii. Din cauza afectării cutanate, pacienții cu PsA pot avea, de asemenea, o afectare mai mare a funcției psihosociale, manifestată prin jenă și, în unele cazuri, depresie. Activitatea bolii (articulații și piele) este asociată cu înrăutățirea QoL; domeniile psihologice ale HRQoL sunt, de asemenea, legate de activitatea bolii și scorurile durerii. Pacienții cu PsA se plâng de obicei de oboseală și tulburări de somn, care pot contribui la un scor HRQoL slab. Aproape 50% dintre pacienții cu psoriazis raportează un anumit nivel de tulburări de somn; prezența PsA este un predictor puternic al tulburării de somn (proporția proporțională 3.27; $P < 0.001$). Gradul de oboseală observat la pacienții cu PsA este semnificativ mai mare decât cel al populației generale și comparabil cu cel al pacienților cu lupus eritematos sistemic; aproximativ 50% dintre pacienți se plâng de oboseală moderată până la severă și 29% se plâng de oboseală severă.

Povara economică. Costurile asociate cu PsA pot fi considerabile. Pentru că metodele de colectare a datelor sunt/au fost foarte diferite este complicat să se compare costurile în toate studiile raportate, însă este clar că PsA vine cu o povară economică substanțială asociată. În SUA, au estimate costurile directe de asistență medicală pentru PsA la un nivel de 1,9 miliarde de dolari, bazate pe un cost mediu pe pacient de 3.638 USD (din 1999 până în 2000), înmulțit cu prevalența estimată a 520.000 de pacienți PsA din SUA în 2000. Costurile directe medii variază de la 4.008 USD în Ungaria la 5.646 USD în SUA. Costurile indirecte totale asociate cu PsA reprezintă 52% până la 72% din costurile totale. Așa cum e de așteptat, costurile directe și indirecte ale PsA

cresc odată cu agravarea afectării funcției fizice și a activității bolii. De exemplu, costurile totale directe și indirecte cresc (în euro, convertite în dolari SUA 2008) de la 2.331 EUR (~ 3.800 USD) și 5.599 € (~ 9.155 USD) la pacienții cu scoruri HAQ scăzute (sub 1.2) la 5.721 € (~ 9.350 USD) și 37.440 EUR (~ 61.220 \$) la pacienții cu scoruri HAQ (1,7 sau mai mare), conform valorilor din 2002. În plus asociind PsA cu alte comorbidități ”scumpe” pentru societate, lucrurile pot fi și mai grave. Astfel diabetul melitus prezintă complicații invalidante multiple, cum ar fi fragilitate osoasă și articulară¹⁸ care împreună cu invaliditatea potențială cauzată de PsA determină o adevărată ”gaură neagră” financiară pentru sistemul public de sănătate.

Sumarizând putem enumera câteva probleme fundamentale pe care PsA le ridică societății în general și pacienților în particular:

- Artrita psoriazică (PsA) este o boală cu mai multe fațete, incluzând asocieri variabile de implicare musculo-scheletică (artrită periferică, dactilită, entezite, inflamație a coloanei vertebrale), boli de piele și unghii sau alte manifestări extraarticulare;
- QoL este profund modificată în PsA, datorită atât aspectelor fizice ale impactului, cât și modificărilor domeniilor psihologice și consecințelor funcționale/sociale ale bolii;
- Modificările QoL par să se datoreze atât componentei artritice/reumatologice, cât și componentei psoriazisului/pielii;
- Domeniile fizice ale sănătății și în special **DUREREA** sunt menționate ca priorități ale pacientului;
- **OBOSEALA** este o problemă-cheie pentru pacienți, deși cauzalitatea sa este multifactorială.
- **Obezitatea și Diabetul** sunt comorbidități agravante pentru PsA;

Material și metodă

Din problemele fundamentale sustrate în u3ma studiului PsA considerăm că prin intermediul kinetoterapiei putem interveni asupra **DURERII, OBEZITĂȚII și OBOSELII**. De aceea am decis implementarea unui studiu care a examinat impactul kinetoprofiaxiei secundare în Psoriazisul Artropatic. În acest sens am implementat un studiu multicentric, deschis, controlat care a comparat efectele terapiei standard (ADALIMUMAB) + kinetoterapie - Grup A cu efectele terapiei standard (ADALIMUMAB) - Grup B.

Obiectivul principal al studiului a fost să evalueze impactul programelor kinetice personalizate asupra PROs (patient-reported outcomes) la pacienții cu

pacienților cu PsA. **Obiectivul secundar** al studiului, a fost să evalueze impactul programelor kinetice individualizate asupra reducerii durerii la pacienții cu PsA. Cercetarea a inclus 240 de pacienți cu artropatie psoriazică. Aceștia au fost randomizați 1:1 să beneficieze de terapie standard cu adalimumab și programe kinetoterapeutice personalizate (grupul activ – Grup A) sau doar terapie standard cu adalimumab (grup de control – Grup B). Instrumentele folosite pentru a evalua impactul asupra PROs au fost: **HAQ-DI – Health Assessment Questionnaire-Disability Index, SF-36 componenta fizica (PCS) și componenta mentala (MCS), FACIT-F – Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue, DLQI – Dermatology Life Quality Index, de asemenea a fost folosită și Scala Numerică a Intensității Durerii (NPRS)**. Activitatea de cercetare s-a desfășurat între Noiembrie 2017 și Iulie 2019 în cadrul a 3 cabinete private de dermatologie sau reumatologie (din Galați, Brăila și București) și a 2 săli de sport (din Galați și București). Subiecții au fost evaluați din punctul de vedere al eligibilității la vizita de screening, cu două săptămâni înainte de randomizare. În timpul vizitei de evaluare (screening) toți pacienții au fost instruiți să folosească HAQ-DI, SF-36, FACIT-F, DLQI și NPRS precum și alte tipuri de chestionare. Înaintea includerii în studiu pacienții au trebuit să își dea acordul intrării în studiu. Analiza statistică a fost descriptivă, fiind exprimate variabilele continue cum ar fi medii și mediane cu estimarea semnificației statistice și two-sided 95% CIs precum și variabile calitative exprimate ca proporții cu un CI de 95%. Pentru variabilele continue analizele de subgrup s-au făcut cu testul ANOVA. Studiul a presupus o perioadă de 16 săptămâni de kinetoterapie asistată urmată de o perioadă de încă 8 săptămâni în care subiecților din grupul activ, Grup A, li s-a cerut să continue individual programele kinetice recomandate. După randomizare pacienții unui grup au urmat un program kinetic personalizat adăugat terapiei de fond, iar celălalt grup și-a continuat terapia obișnuită. În timpul și după intervenția terapeutică a fost evaluată eficacitatea tratamentului până la săptămâna 24 a studiului (la 8 săptămâni după încheierea intervenției kinetoterapeutice asistate). În plus, intensitatea durerii a fost evaluată zilnic cu ajutorul unui jurnal pe toată perioada studiului.

Rezultate

Pentru a obține numărul de subiecți eligibili pentru studiu, au fost evaluați 254 de pacienți. Dintre cei care nu au îndeplinit criteriile de includere, au refuzat

participarea în studiu 11 de subiecți, iar 3 prezentau afecțiuni cardiovasculare grave sau instabile. Astfel, un număr de 240 de pacienți cu PsA cu vârsta peste 18 ani, au fost înrolați.

Până la finalizarea celor 16 săptămâni de intervenție kinetoterapeutică asistată nu a fost înregistrată nici o retragere din studiu. În ceea ce privește aderența la kinetoterapie după săptămâna 16 până la săptămâna 24, aceasta nu a fost evaluată deoarece nu a făcut parte din obiectivele acestui studiu. Complanța la kinetoterapie ar putea fi subiectul unei cercetări ulterioare.

Din totalul populației studiate, s-a observat o mai mare îmbunătățire, față de starea inițială în majoritatea scalelor PROs aplicate, în cadrul grupului care a beneficiat de kinetoterapie și adalimumab, atât la sfârșitul săptămânii 16 cât și la sfârșitul celor 8 săptămâni de kinetoterapie neasistată (săptămâna 24 – fig.1). S-au observat diferențe semnificative statistice (95% CI Vs grupul B) în ceea ce privesc îmbunătățirile față de starea inițială în grupul ce a beneficiat de kinetoterapie, comparativ cu grupul ce a beneficiat doar de terapie cu adalimumab:

- la 24 de săptămâni la scorurile HAQ-DI (fig. 1a);
- la 16 săptămâni la scorurile SF-36 PCS (componenta fizică – fig.2)
- la 16 și 24 săptămâni la sub-scorurile pentru durerea fizică (DLQI) 5.36 [1.40-9.33]
- la 16 și 24 săptămâni la sub-scorurile legate de vitalitate (energie) FACIT-F 4.07 [0.67 -7.47]
- la 16 și 24 săptămâni pentru DLQI (fig.1c)

Modificările față de starea inițială a scorurilor SF-36 componenta mentală (MCS) nu au arătat diferențe semnificative statistice, însă au fost numeric mai mari față de grupul de control la săptămâna 16: media ajustată față de baseline (SE) 2.42 [0.70] vs 1.15 [0.73]; diferența mediei ajustate (CI 95%) 1.28 [-0.58 la 3.13], $P \geq 0.05$, dar nu au fost diferențe relevante la săptămâna 24.

Analizând îmbunătățirile față de starea inițială la toate PROs, în funcție de nivelul proteinei C-reactive (CRP), s-a observat un trend pozitiv al Grupului A versus Grupul B. În cazul tuturor scalelor (PROs), îmbunătățirile față de starea inițială la săptămâna 16, cu toate că nu au atins semnificație statistică, au fost numeric mai mari în cazul pacienților cu nivel inițial CRP mai mare de limita superioară a normalului (ULN) versus CRP mai mic ULN în ambele grupuri studiate (Grup A, Grup B). În subpopulația $CRP > ULN$ îmbunătățirile raportate în Grupul A versus Grup B au fost semnificativ mai mari pentru

scafele HAQ-DI, SF-36 PCS, MCS, FACIT-F și DLQI (fig.3). În cazul tuturor sub-scafelelor SF-36, cu excepția sănătății mentale (MH), au fost raportate îmbunătățiri mai mari la săptămâna 16 pentru Grupul A versus Grupul B în cazul pacienților cu CRP > ULN (fig.3). Îmbunătățiri semnificative (diferența ajustată medie [95% CI]) în cazul scafelelor DLQI (- 2.32 [- 3.80 la - 0.83]; II.6.6) și SF-36 PF (8.57 [2.15 la 14.99]) și BP (6.62 [0.15 și 13.09]) (Fig. 3A) au fost raportate în cazul subpopulației CRP > ULN Grup A versus Grup B la săptămâna 24.

Discuții

Aceste rezultate au demonstrat că intervenția kinetoterapeutică individualizată a îmbunătățit în general calitatea vieții (PROs) pacienților cu PsA, în special a celor cu CRP inițial > ULN. Suplimentar analizei populației generale, efectul asupra calitatii vieții (PROs) a fost analizat și în funcție de nivelul CRP, nivelul CRP fiind identificat ca fiind un factor de prognostic negativ. A fost observat un trend nesemnificativ statistic a îmbunătățirii PROs în cazul pacienților cu CRP crescut inițial, indiferent de grup la sfârșitul săptămânii 16. Cu toate acestea, printre pacienții cu CRP inițial crescut, cei care au practicat kinetoterapie au raportat îmbunătățiri mai mari comparativ cu cei din Grupul B. Aceste rezultate sugerează că nivelul CRP trebuie luat în considerație când se evaluează indicația de kinetoterapie. Acest lucru poate fi explicat și prin efectul antiinflamator al activității fizice pe termen lung. Analizând literatura de specialitate am constatat că studiile cross-secționale au demonstrat o relație inversă între activitatea fizică regulată și concentrația serică a markerilor inflamatori. Efectele diferitelor forme de exercițiu asupra markerilor inflamatori au fost, examinate pe 4.072 de participanți în Studiul Național de Examinare a Sănătății și Nutriției (NHANES) III care a arătat că cei care practicau jogging-ul (proporția [OR] = 0,33) și dansatorii aerobici (OR = 0,31) au prezentat un nivel semnificativ mai mic al CRP în comparație cu cicliștii (OR = 1,30), înotătorii (OR = 0,62) și halterofilii (OR = 0,83). Cantitatea de activitate fizică în timpul liber a fost, de asemenea, invers asociată cu nivelurile de CRP ($p < 0,001$) la 13.748 adulți din NHANES III. Motivul acestei discrepanțe legate de sex nu este clar, dar poate fi legat de o activitate fizică mai scăzută la femei. Activitatea fizică poate reduce, de asemenea, inflamația prin îmbunătățirea funcției endoteliale. Antrenamentul fizic reduce markerii inflamatori periferici asociați cu disfuncția endotelială, cum ar fi moleculele de adeziune intracelulare și vasculare solubile. Deși exercițiul fizic

crește acut metabolismul oxidativ și, prin urmare, induce stresul oxidativ, există dovezi că activitatea fizică pe termen lung crește apărarea antioxidantă prin creșterea concentrației enzimelor antioxidante³⁷. Scăderea scorurilor PROs în domeniul **oboselii fizice**, demonstrat în această cercetare, au fost demonstrate de numeroase studii care au evaluat efectul diferitelor tipuri de activitate fizică asupra oboselii în variate afecțiuni cronice. Este cunoscut faptul că după o perioadă de antrenament devine mai ușor și pot fi tolerate mai ușor exercițiile fizice. Acest efect de antrenament rezultă din modificări fizice și chimice care apar în timpul contracțiilor musculare și implică o creștere a volumului maxim de oxigen tisular, datorită creșterii debitului cardiac și prin utilizarea mai eficientă a oxigenului prin contracția celulelor musculare³⁸. S-au efectuat cercetări cu privire la impactul exercițiilor fizice asupra oboselii legate de diferite afecțiuni cronice. Unele dintre regimurile de exercițiu fizic au fost studiate în laborator, în timp ce altele la domiciliu. Toate studiile au demonstrat că exercițiile fizice reduc semnificativ oboseala la pacienții cu afecțiuni cronice. Oboseala este recunoscută ca fiind în corelație semnificativă cu nivelul de dizabilitate funcțională³⁹. Mai mult, cercetările indică o relație inversă între nivelurile de activitate fizică și oboseală⁴⁰⁻⁴². Deși mecanismul modului în care exercițiul reduce oboseala și crește nivelul energetic rămâne neclar, cercetările arată că exercițiile fizice, în special exercițiile aerobe, pot fi benefice în ameliorarea oboselii și a nivelului energetic. Au fost propuse două ipoteze:

- efectul exercițiului aerob este de a crește debitul cardiac și astfel perfuzia cu oxigen, atât timp cât individul menține nivelul de activitate fizică cotidiană⁴³;
- exercițiul induce un nivel crescut de beta-endorfine și efectul lor euforic determină percepția că persoana este mai puțin obosită⁴⁴.

În plus, față de deconținerea musculară legată de boală și de tipurile de tratament, oboseala este agravată și de inactivitatea prelungită, contribuind la catabolismul muscular. Drept urmare, pacienții au nevoie de un grad mai mare de efort pentru a desfășura activități cotidiene (oboseală). O consecință a acestui fapt este o persistentă și auto-perpetuantă diminuare a activităților cotidiene cauzată de fatigabilitate^{45,46}. Exercițiile aerobe pot reduce oboseala și pot îmbunătăți funcția fizică prin ruperea ciclului lipsei de activitate fizică, a funcțiilor afectate și a fatigabilității.

Deși PsA este uneori considerată o boală benignă, semnele și simptomele pacienților cu PsA sunt foarte variabile, deoarece boala poate include, de exemplu, o afectare limitată a pielii sau destul de severă și o implicare articulară limitată sau destul de severă. Aceste implicații variate modifică QoL-ul pacienților. Studii recente au indicat că QoL este modificat în PsA la niveluri similare ca în alte boli cronice, inclusiv RA. Un aspect important este că end-point-urile utilizate în studiile PsA pentru a evalua QoL nu reflectă întotdeauna opiniile și percepțiile pacienților despre impactul dizabilității. În prezent, în literatura de specialitate PSA, lipsesc studiile calitative care ar putea oferi posibilitatea de a explora în detaliu perspectiva pacienților. Ar fi de interes deosebit să se utilizeze metodologia calitativă pentru a aprofunda cunoștințele despre impactul PsA asupra domeniilor care nu sunt atât de bine studiate, dar care sunt de o importanță ridicată pentru pacienții cu PsA, de exemplu participarea socială, relații familiale și intime, muncă, probleme emoționale, oboseală sau confruntare.

O serie de limitări ale studiului ar trebui luate în considerare. În primul rând, comparațiile subpopulațiilor și constatarea scorurilor \geq valorile MCID și \geq Normele SUA 1999 au fost de natură post-hoc. În al doilea rând, datorită designului particular al studiului, beneficiile terapeutice au fost evidente la săptămâna 16. Ca atare, analizele din săptămâna 24 au fost limitate de inconstanța subiecților de a urma programul kinetoterapeutic, ceea ce sugerează că intervenția kinetoterapeutică trebuie făcută într-un cadru organizat. În sfârșit, anumite PROs se pot îmbunătăți mai puțin rapid în timp și, astfel, săptămâna 16 poate să nu fi permis efecte maxime ale kinetoterapieii.

Concluzii

Kinetoterapia individualizată adăugată terapiei cu adalimumab îmbunătățește calitatea vieții după 16 săptămâni la pacienții cu PsA, cu câteva efecte susținute și după 24 de săptămâni (8 săptămâni de kinetoterapie efectuată individual).

Atât efectul exercițiului aerobic asupra concentrației CRP, combinat cu efectul decontracturant al stretching-ului asociat cu o creștere a capacității de efort cardio-respirator (fitness), pot explica rezultatele acestei cercetări asupra indicativilor PROs.

Anexe

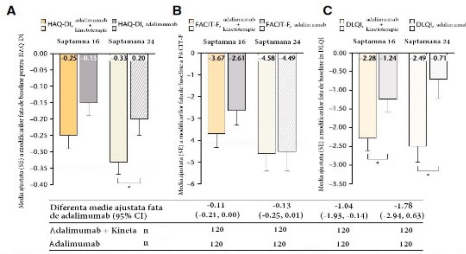


Fig. 1 HAQ-DI (A), FACIT-F (B), DLQI (C) modificare fata de baseline (saptamana 16 si 24). *Diferenta semnificativa statistica, CI interval de confianta, DLQI Dermatology Life Quality Index, FACIT-F Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue scale, HAQ-DI Health Assessment Questionnaire-Disability Index, SE error standard

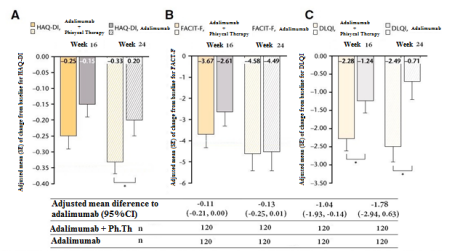


Fig. 1 HAQ-DI (A), FACIT-F (B), DLQI (C) incanta change (week 16 si 24). *Statistical significant difference, CI confidence interval, DLQI Dermatology Life Quality Index, FACIT-F Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-fatigue scale, HAQ-DI Health Assessment Questionnaire-Disability Index, SE standard error

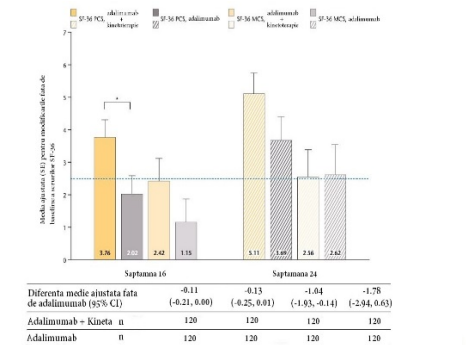


Fig. 2 SF-36 PCS + MCS modificare fata de baseline (saptamana 16 si 24). *Diferenta semnificativa statistica, fara punctaj reprezinta MCD mai mare de 2.5, CI interval de confianta, MCD diferenta minima clinic semnificativa, MCS componenta fizica, PCS componenta fizica

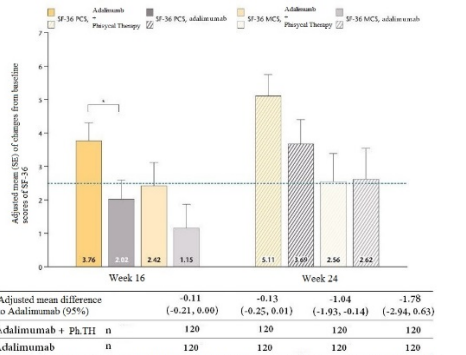


Fig. 2 PCS and MCS changes from baseline (week 16 and 24). * Significant Statistical Difference. Dotted line represents the MCD bigger than 2.5, CI confidence interval, MCD minimal clinical significant difference, MCS mental component, PCS physical component

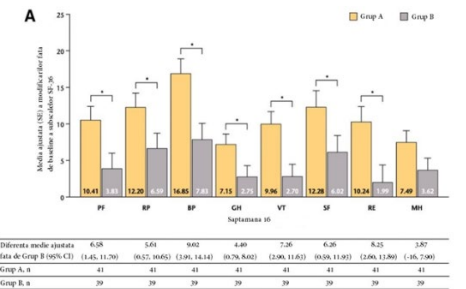


Fig. 3 Modificare fata de baseline pentru subgrupii cu CRP < 10 (A) si > 10 (B). *Diferenta semnificativa statistica, SF - Short Form-36, CI interval de confianta, CRP protein C-reactiva, GH sanatate generala, VT sanatate mentala, PF functie fizica, RE rol emotional, SF sanatate sociala, SF-36 Short Form-36, VT vitalitate

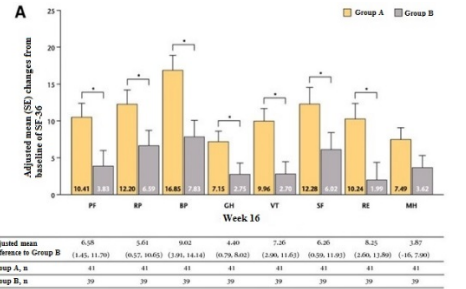


Fig. 3 Changes from baseline for subjects with CRP < 10 (A) and > 10 (B). *statistically significant difference, BP body pain, CI confidence interval, CRP c-reactive protein, GH general health, MH mental health, PF physical function, RE emotional role, SE standard error, SF social function, SF-36 Short-Form-36, VT vitality