

## INDICE

INTRODUZIONE .....	1
CAPITOLO 1: ANATOMIA.....	3
1.1 Vie aeree.....	3
1.2 Polmoni.....	8
CAPITOLO 2: FISIOLOGIA .....	10
2.1 Meccanica respiratoria e ventilazione.....	10
2.2 Spirometria.....	12
2.3 Scambio di gas nei polmoni e nei tessuti .....	13
CAPITOLO 3: FIBROSI CISTICA.....	15
3.1 Generalità.....	15
3.2 Epidemiologia.....	16
3.3 Sintomatologia.....	16
3.4 Diagnosi.....	17
3.5 Prognosi .....	18
3.6 Trattamento .....	19
CAPITOLO 4: FISIOTERAPIA RESPIRATORIA.....	22
4.1 Strategie di disostruzione classica “air clearance technique” (ACT) .....	22
4.2 Esercizio fisico nelle patologie respiratorie.....	23
4.2.1 Esercizio fisico in FC.....	25
4.2.2 ACT VS Exercise as airway clearance therapy (ExACT).....	28
CAPITOLO 5: STUDIO SPERIMENTALE .....	31
5.1 Disegno dello studio .....	31
5.2 Obiettivo dello studio.....	35
5.3 Popolazione.....	36

5.4 Criteri di inclusione .....	36
5.5 Criteri di esclusione .....	37
5.6 Materiali e metodi .....	37
CAPITOLO 6: RISULTATI .....	39
CAPITOLO 7: DISCUSSIONE E CONCLUSIONI .....	47
BIBLIOGRAFIA .....	52
RINGRAZIAMENTI .....	57

## INTRODUZIONE

La fibrosi cistica è la più diffusa tra le malattie genetiche gravi, è una patologia multiorgano, che colpisce soprattutto l'apparato respiratorio. Attualmente non esiste una cura che permetta la guarigione da essa.

Alla base della patologia c'è una mutazione di un gene che determina la produzione di muco eccessivamente denso. In passato l'obiettivo del trattamento di questa patologia era la gestione dei sintomi ma, negli ultimi anni, la ricerca scientifica ha permesso di sviluppare nuovi farmaci che si pongono come obiettivo il trattamento del difetto genico che sta alla base della malattia.

Questi farmaci detti modulatori della proteina Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator (CFTR) sono stati approvati dall'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) a partire dal 1 luglio 2021.

L'utilizzo di questi farmaci sta trasformando la vita di molte persone affette da fibrosi cistica con miglioramenti sia sullo stato di salute in generale, che a livello clinico, permettendo una minor frequenza di esacerbazioni polmonari, una minor produzione di espettorato e un miglior assorbimento dei nutrienti.

La fisioterapia respiratoria è uno dei punti cardine della routine terapeutica di questi pazienti e pone l'attenzione su due punti fondamentali:

- l'utilizzo di tecniche di disostruzione bronchiale per favorire la clearance mucociliare
- lo svolgimento di esercizio fisico quotidiano per migliorare la capacità di esercizio e la tolleranza allo sforzo

Attualmente queste due strategie vengono svolte in associazione l'una con l'altra, ma visti i miglioramenti clinici indotti dal utilizzo di farmaci modulatori della proteina CFTR, sarebbe interessante capire se queste due tecniche possano essere alternabili, e se l'esercizio fisico possa sostituire alcune sedute di disostruzione bronchiale.

Lo studio sperimentale pilota di non inferiorità, approfondito in questa tesi si pone come obiettivo quello di indagare in che modo l'esercizio fisico aerobico può sostituire le tecniche di disostruzione bronchiale tradizionali, garantendo stabilità clinica in un

campione specifico di pazienti affetti da fibrosi cistica che rispettano determinati criteri di inclusione.

La tesi è formata da 7 capitoli, nei capitoli 1,2 viene fatta una panoramica generale rispettivamente sull'anatomia e fisiologia dell'apparato respiratorio. Nel capitolo 3 viene trattata la patologia fornendo una veduta generale su vari aspetti, tra cui epidemiologia, sintomatologia, diagnosi, prognosi e trattamento. Nel capitolo 4 viene approfondito l'argomento della fisioterapia respiratoria, analizzando le informazioni presenti in letteratura. Nel capitolo 5 viene sviluppato lo studio sperimentale, i risultati vengono riportati nel capitolo 6. Nel capitolo 7 vengono discussi i risultati ottenuti, e vengono esposte le conclusioni dello studio.

## **CAPITOLO 1: ANATOMIA**

L'apparato respiratorio è costituito dalle vie aeree e dai polmoni, i principali organi di tutto l'apparato.

Le vie aeree sono dei condotti che consentono all'aria esterna di essere immessa e espulsa dai polmoni. La loro pervietà è garantita da strutture ossee e/o cartilaginee, che favoriscono il passaggio di aria. L'aria viene immessa ed espulsa tramite l'azione di diversi muscoli che si inseriscono a livello della gabbia toracica e ne permettono una modificazione per quanto riguarda il suo volume.

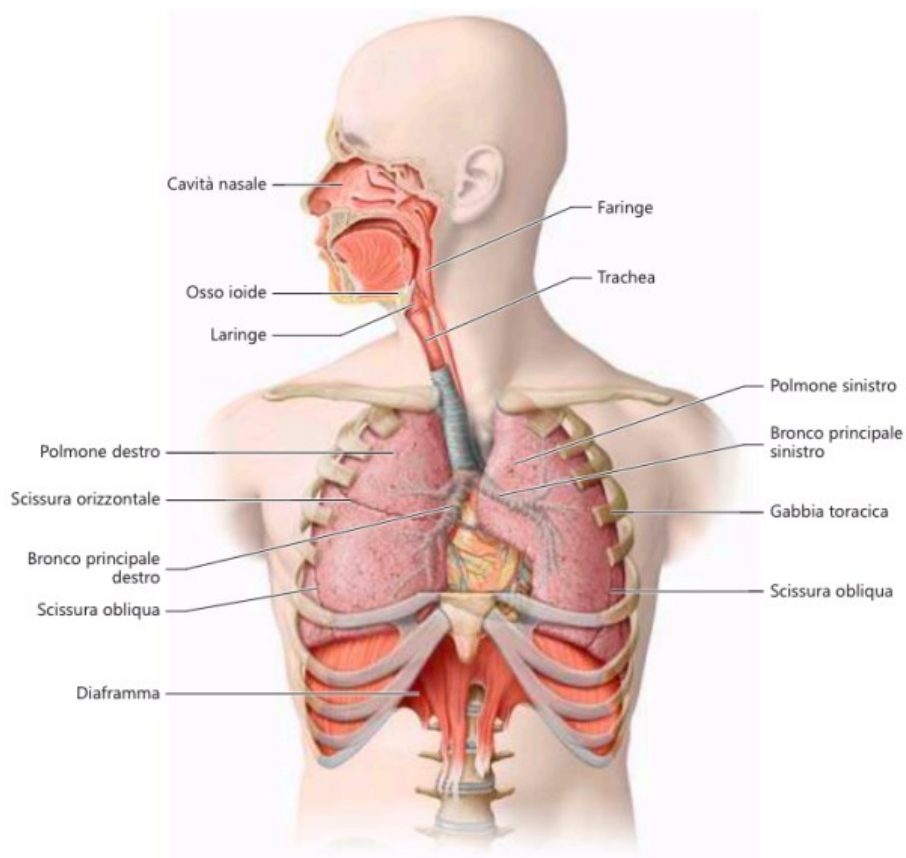
Tra questi possiamo citare il muscolo diaframma e i muscoli intercostali esterni, due dei principali muscoli dediti all'inspirazione. Oltre ad essi sono presenti dei muscoli inspiratori accessori tra cui il muscolo sternocleidomastoideo e i muscoli scaleni.

Mentre compongono i muscoli espiratori accessori: i muscoli intercostali interni, il retto dell'addome, il muscolo obliquo esterno e interno dell'addome e il muscolo trasverso dell'addome. [1]

### **1.1 Vie aeree**

Le vie aeree vengono divise in:

- Vie aeree superiori che comprendono: naso esterno, cavità nasali con i seni paranasali e faringe
- Vie aeree inferiori che comprendono: laringe, trachea, bronchi, e porzione intrapolmonare dell'albero bronchiale.



**Fig.1:** Apparato respiratorio

Il naso esterno è un rilievo impari e mediano, di natura ossea superiormente e cartilaginea inferiormente. È responsabile del riscaldamento, dell'umidificazione e della filtrazione dell'aria, permette inoltre la percezione degli odori, in quanto risulta essere rivestito da una tonaca olfattiva.

Le cavità nasali sono dei condotti pari e simmetrici divisi dal setto nasale. La loro funzione è quella di convogliare l'aria che viene inspirata dall'esterno verso la rinofaringe, inoltre anch'esse riscaldano, umidificano e filtrano l'aria da eventuali polveri e microrganismi.

Le cavità nasali comunicano anteriormente con l'esterno tramite il vestibolo nasale, mentre posteriormente comunicano con la rinofaringe tramite le coane nasali, che sono degli orifizi pari e simmetrici.

La cavità nasali vengono divise in una parte anteriore che è il vestibolo, e una parte posteriore che è la cavità nasale propriamente detta, sono rivestite dalla tonaca mucosa olfattiva, e dalla tonaca mucosa respiratoria.

La faringe è un organo cavo, impari e mediano; fa parte di 2 sistemi, quello digerente permettendo il passaggio del bolo, facendo da comunicazione tra la cavità orale e l'esofago; e del sistema respiratorio, in quanto riceve l'aria che era precedentemente entrata nella cavità nasali, che viene convogliata nelle coane, e viene poi successivamente immessa nella laringe. [1]

La faringe viene divisa in 3 parti:

- Rinofaringe
- Orofaringe
- Laringofaringee

Laringe: è un condotto impari e mediano. Si trova compresa tra la faringe superiormente e la trachea inferiormente. Le sue funzioni sono di dare passaggio all'aria inspirata ed espirata, permette inoltre la fonazione. Inoltre la laringe presenta una cartilagine particolare che è l'epiglottide, essa durante la deglutizione impedisce che il bolo alimentare formatosi all'interno della cavità buccale entri nelle vie respiratorie, ma continui il suo percorso verso le vie digerenti.

Trachea: è un condotto impari e mediano, origina nella parte inferiore del collo a livello di C6-C7 e discende dietro lo sterno occupando la porzione superiore del torace, terminando a livello di T4-T5 punto definito carena, a livello del quale si ha la biforcazione nei due bronchi principali di destra e di sinistra. La trachea è costituita da una porzione cartilaginea e da una porzione membranosa.

La porzione cartilaginea è costituita da circa 15-20 anelli cartilaginei che presentano una forma a "C", chiusi posteriormente dal muscolo tracheale. Questi anelli cartilaginei sono collegati uno con l'altro tramite l'interposizione di lamine fibrose dette legamenti anulari. La porzione membranosa è costituita da tessuto connettivo denso, ricco di fibre elastiche, che va a circondare gli anelli cartilaginei.

La funzione principale di questi anelli cartilaginei, è quella di mantenere pervio il condotto tracheale affinché l'aria possa fluire all'interno passivamente grazie alla differenza di pressione tra l'ambiente esterno e l'ambiente polmonare.

Bronchi: nascono dalla biforcazione della trachea a livello di T4-T5, dando origine così ai due bronchi principali destro e sinistro anche definiti bronchi extrapolmonari. Essi giungono fino all'ilo polmonare, a livello del quale ramificano per dare origine ai bronchi intrapolmonari. Essi a loro volta si ramificano ulteriormente in rami di calibro sempre minore a formare così la struttura anatomica definita albero bronchiale.

In particolare a livello dell'ilo polmonare i due bronchi principali si ramificano e danno origine ai bronchi lobari o bronchi di I ordine che sono rispettivamente 3 a destra: superiore, medio e inferiore e 2 a sinistra: superiore e inferiore che si dirigono ai rispettivi e omonimi lobi polmonari.

Successivamente dai bronchi lobari si ramificano i bronchi zonali (II ordine) che a loro volta si dirigono verso i segmenti polmonari. Si ha poi un'ulteriore ramificazione con la formazione dei bronchi terminali (lobulari) che fanno capo a ciascun lobulo polmonare.

Questi ultimi si dividono in bronchi intra segmentali maggiori e minori in base alle dimensioni del calibro fino ad arrivare al bronco terminale che fa capo a un lobulo polmonare. All'interno di ciascun lobulo polmonare il bronco terminale dà origine al bronchiolo intralobulare che a sua volta dà origine al bronchiolo terminale.

Ogni bronchiolo terminale si divide in due bronchioli respiratori, essi a loro volta continuano nei dotti alveolari, che presentano sulla loro parete gli alveoli polmonari. I dotti alveolari terminano con i sacchi alveolari dove avvengono gli scambi gassosi.[1]

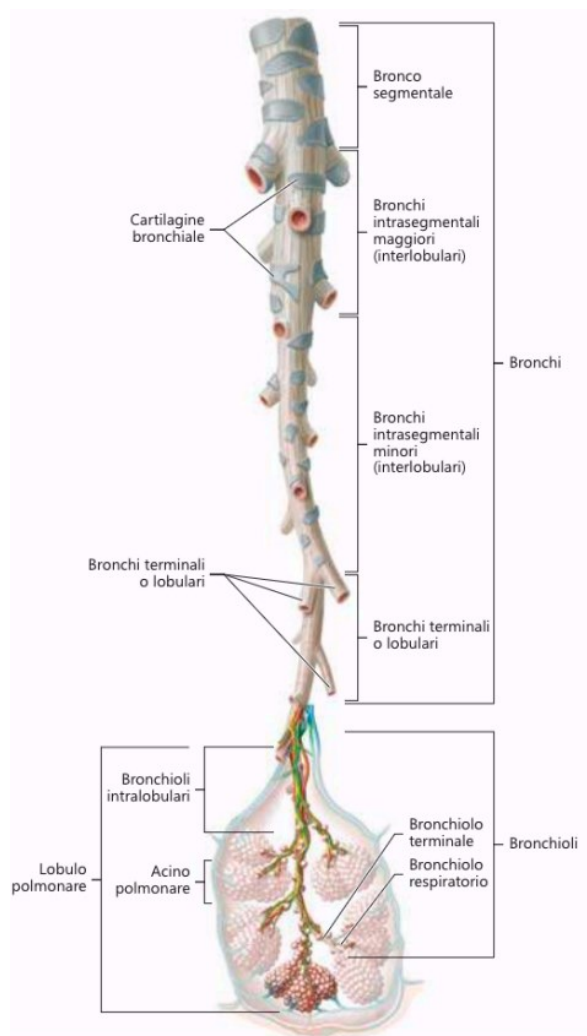
L'alveolo polmonare è composto da 3 tipi di cellule:

- Pneumociti di tipo I: cellule appiattite che servono per massimizzare gli scambi gassosi
- Pneumociti di tipo II: cellule con attività secernente e assorbente, costituiscono il 60% di tutta la parete dell'alveolo.
- Macrofagi alveolari: derivano dai monociti circolanti, la loro funzione è quella di pulire l'alveolo polmonare dal pulviscolo atmosferico inspirato



A livello dei bronchi è presente cartilagine ialina che forma delle placche, esse con il progredire delle diramazioni, si trasformano in cartilagine elastica, che si trova nei punti dove si hanno le diramazioni, la quale scompare infine a livello dei bronchioli terminali. La sua funzione è di dare sostegno alla struttura dell'albero bronchiale.

A livello dei bronchioli di calibro minore, si assiste ad un aumento del numero di cellule di Clara presenti. La loro funzione è quella di: fluidificare le secrezioni e il muco, produrre uno dei componenti del surfactante (sostanza chimica che impedisce il collasso degli alveoli polmonari), sono cellule di riserva perché sono in grado di dividersi e differenziarsi per sostituire le cellule polmonari danneggiate. [1]



**Fig.2:** Struttura dell' albero bronchiale

## 1.2 Polmoni

I polmoni sono gli organi nei quali avvengono gli scambi gassosi fra aria e sangue, che rientra sotto il nome di processo di ematosi. L'ematosi è il processo grazie al quale si trasforma sangue ridotto in sangue ossigenato mediante l'assunzione di ossigeno e la cessazione di anidride carbonica a livello degli alveoli polmonari. Questo scambio avviene in modo passivo, seguendo la differenza di concentrazione. I polmoni sono due, destro e sinistro. Essi si trovano contenuti all'interno delle logge pleuropolmonari a livello della cavità toracica, sono separati medialmente dal mediastino che accoglie il sacco pericardico. Le logge pleuropolmonari sono delimitate da:

- Lateralmente: dalle coste e dai muscoli intercostali
- Medialmente: dal mediastino
- Inferiormente: dal diaframma
- Superiormente: dalle strutture anatomiche che si trovano a livello dell'apertura superiore del torace, ovvero i vasi succlavi, il plesso brachiale e il muscolo scaleno anteriore.

I polmoni sono avvolti dalle pleure polmonari che sono delle membrane sierose la cui funzione principale è di consentire lo scivolamento tra i due polmoni rispetto alla loggia in cui sono accolti. Sono due, in quanto si dividono in:

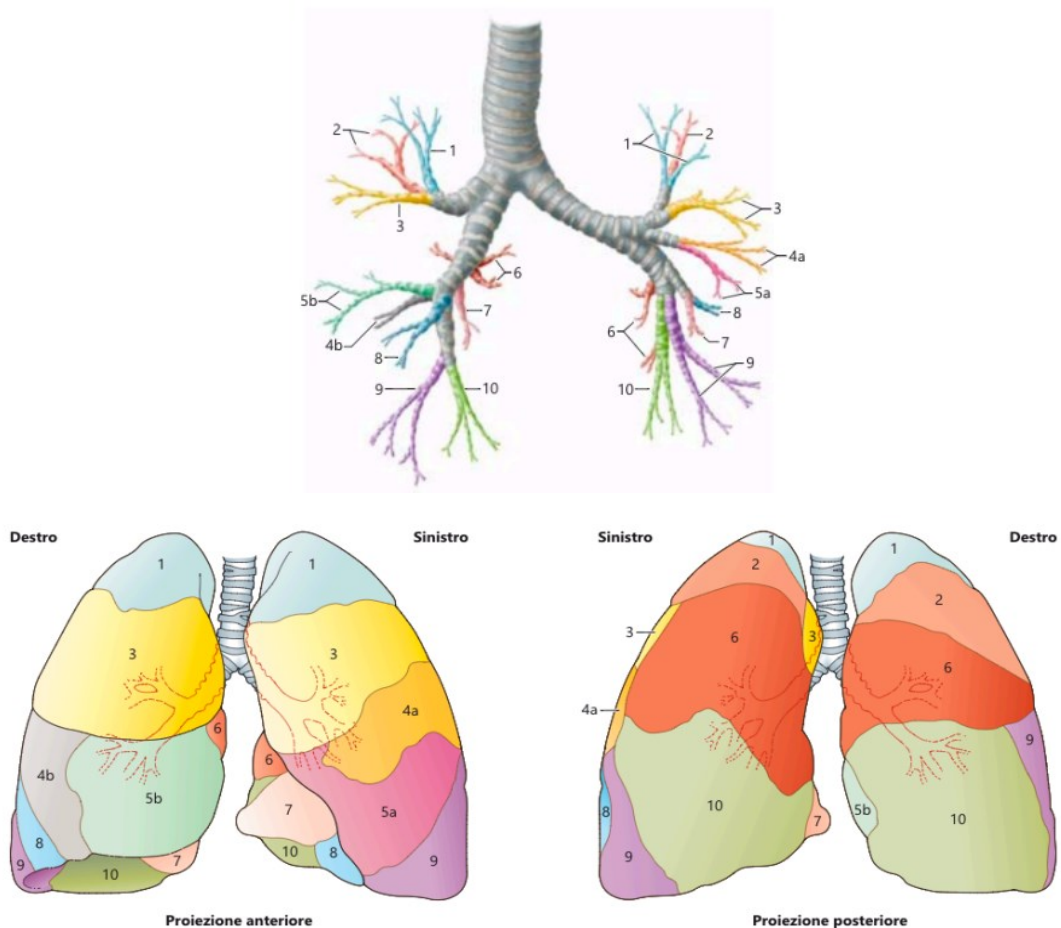
- Pleura viscerale: risulta essere quella più interna che aderisce all'organo stesso
- Pleura parietale: quella più esterna, che riveste le logge polmonari.

I due foglietti delle pleure continuano l'uno nell'altro andando a delimitare la cavità pleurica, spazio all'interno del quale si trova il liquido pleurico che permette di annullare gli attriti durante la respirazione. Questa cavità consente l'espansione del polmone per garantire la funzionalità polmonare stessa.

Analizzando la struttura dei polmoni si riscontra una differenza tra il polmone di destra e quello di sinistra, infatti il polmone di destra presenta 3 lobi (superiore, medio e inferiore) dati dalla presenza di due scissure rispettivamente la scissura obliqua e la scissura orizzontale. Mentre il polmone di sinistra presenta solo 2 lobi (superiore e inferiore) dati dalla presenza della sola scissura obliqua. È stata analizzata la stessa caratteristica parlando della struttura dell'albero bronchiale, come precedentemente detto, a livello

delle diramazioni dei bronchi principali in bronchi lobari si hanno 3 bronchi lobari a destra e solo 2 a sinistra.

I lobi rappresentano una prima divisione dei polmoni. A livello di ciascun lobo è possibile distinguere i segmenti broncopulmonari, questi rappresentano territori macroscopici fra loro indipendenti in quanto presentano ventilazione e irrorazione propria. Il segmento broncopulmonare viene definito come l'unità anatomica funzionale dei polmoni. Ciascun segmento broncopulmonare comprende al suo interno centinaia di entità indipendenti definiti lobuli polmonari, ognuno dei quali è a sua volta formato da 10-15 acini polmonari che risultano essere le unità elementari. I lobuli polmonari separati da setti connettivali formano il parenchima polmonare ovvero il tessuto specifico dell'organo. [1]



**Fig.3:** Segmenti broncopulmonari del polmone destro e sinistro

## CAPITOLO 2: FISILOGIA

### 2.1 Meccanica respiratoria e ventilazione

Il funzionamento del sistema di ventilazione dei polmoni richiede, attraverso le vie aeree un'alternanza di flusso d'aria in entrata (inspirazione) e in uscita (espirazione).

La respirazione è un processo attivo che utilizza la contrazione muscolare, l'aria entra nei polmoni perché si crea un gradiente di pressione generato dalla contrazione dei muscoli inspiratori infatti:

- gli scaleni e i muscoli intercostali esterni esercitano una trazione sulle coste verso l'alto e l'esterno
- il diaframma si abbassa verso l'addome aumentando il volume della gabbia toracica

Secondo la legge di Boyle un aumento di volume determina una riduzione di pressione, il flusso d'aria va verso gli alveoli quando la pressione nei polmoni è minore rispetto alla pressione atmosferica.

Quando l'inspirazione ha inizio, i muscoli inspiratori si contraggono e il volume toracico aumenta. Con l'aumento di volume si riduce la pressione intrapolmonare di circa 1 mmHg rispetto alla pressione atmosferica. questo gradiente di pressione negativo permette all'aria di muoversi verso gli alveoli, mentre l'aria continua ad entrare negli alveoli, la pressione aumenta gradualmente fino a quando la gabbia toracica smette di espandersi. L'aria continua ad entrare negli alveoli fino a quando la pressione all'interno dei polmoni ritorna uguale alla pressione atmosferica.

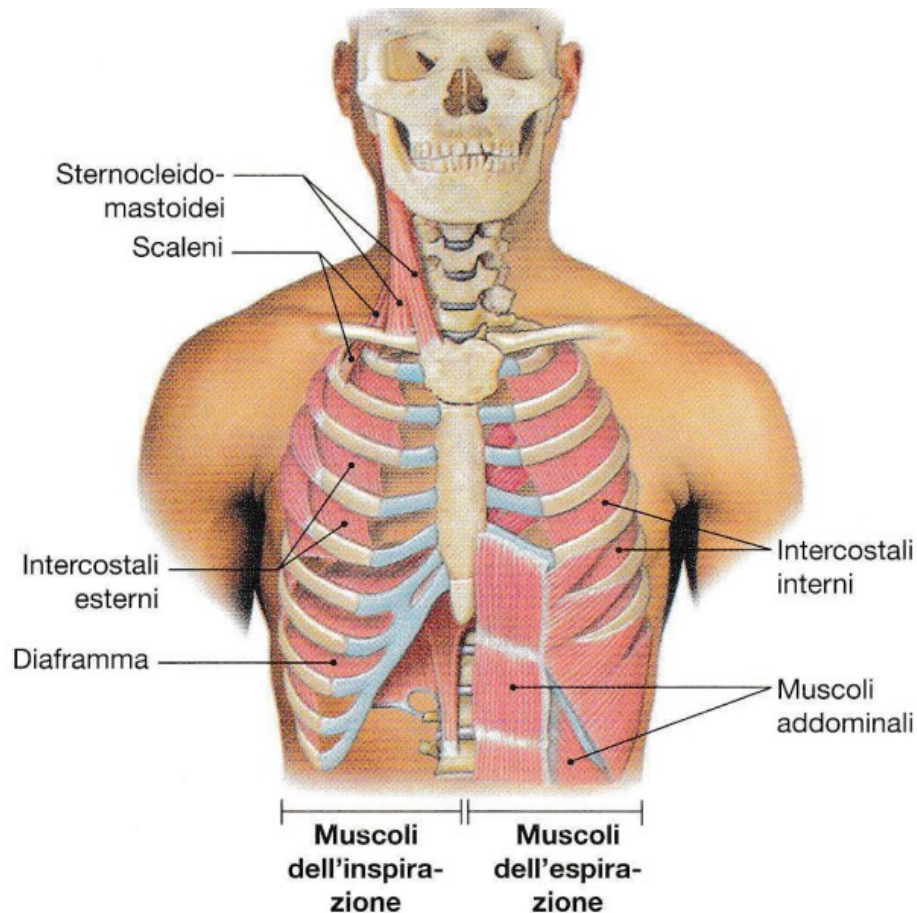
Al termine dell'inspirazione, i motoneuroni somatici smettono di inviare i potenziali di azione ai muscoli inspiratori, che come conseguenza si rilasciano e grazie al ritorno elastico dei polmoni il diaframma e le coste ritornano alla loro posizione di partenza.

Durante l'espirazione, i volumi del torace e dei polmoni diminuiscono, mentre la pressione dell'aria nei polmoni aumenta, generando all'interno del polmone un gradiente di pressione positivo, raggiungendo un incremento di 1 mmHg rispetto alla pressione atmosferica. Questo comporta un'inversione del flusso d'aria che dai polmoni va verso l'esterno. [2]

Il flusso d'aria verso l'esterno si interrompe quando la pressione alveolare eguaglia la pressione atmosferica, qui il volume polmonare raggiunge il valore minimo e termina il ciclo respiratorio.

Durante la respirazione tranquilla l'espiazione è guidata dal ritorno elastico dei polmoni senza l'attivazione dei muscoli espiratori, invece quando si effettua un'espiazione volontaria, o quando la ventilazione supera i 30-40 atti al minuto, intervengono i muscoli espiratori:

- gli intercostali interni spostano le coste verso l'interno, riducendo il volume della gabbia toracica.
- gli addominali esercitano una trazione sulle coste inferiori, diminuendo il volume addominale, favorendo la risalita del diaframma verso l'alto.



**Fig.4:** Muscoli della respirazione

La quantità di aria mobilizzata durante ogni atto respiratorio può essere divisa in 4 volumi polmonari statici:

- Volume corrente (VC): il volume d'aria che si muove durante una singola inspirazione e espirazione che è pari 500 ml
- Volume di riserva inspiratoria (VRI): il volume d'aria aggiuntivo inspirato oltre al volume corrente che è circa 3000 ml
- Volume di riserva espiratoria (VRE): il volume d'aria espirato forzatamente al termine di un'inspirazione tranquilla che è circa 1100 ml
- Volume residuo (VR): volume d'aria presente all'interno del polmone dopo un'espirazione massimale che è circa 1200 ml

La capacità vitale (CV) è la somma del VC, VRI, VRE e rappresenta il massimo volume d'aria volontariamente mobilizzato dall'apparato respiratorio durante un singolo atto. [2]

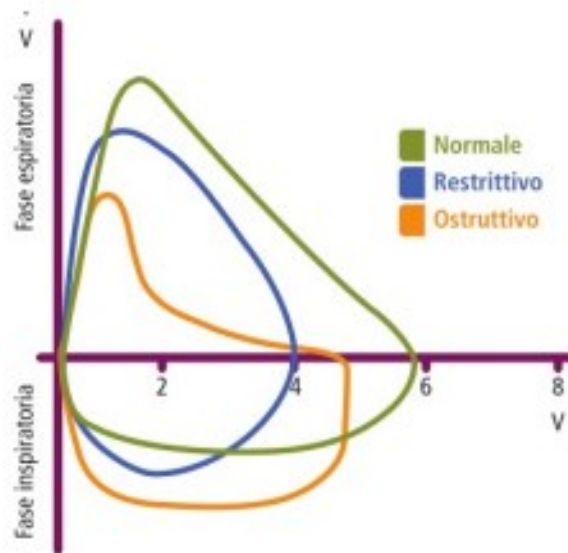
## 2.2 Spirometria

L'esame spirometrico misura la quantità di aria mobilizzata durante l'inspirazione e l'espirazione dai polmoni, con uno sforzo massimale e la velocità con cui questa viene mobilizzata:

Questo esame permette la misurazione di volumi dinamici tra cui:

- FEV<sub>1</sub>: volume di aria espirato nel primo secondo di un'espirazione forzata
- FVC: volume d'aria totale che il paziente espira durante un'espirazione forzata massimale
- FEF<sub>25/75</sub>: flusso espiratorio forzato di aria nella frazione media della respirazione, parametro utile alla valutazione precoce dell'ostruzione delle piccole vie aeree con diametro < 2mm
- Indice di Tiffeneau: il rapporto tra FEV<sub>1</sub>/FVC, il cui valore normale è pari a 0,8 e se inferiore a 0,7, indica la presenza di un'ostruzione

L'andamento della curva flusso-volume dell'esame spirometrico, permette di determinare se si è in presenza di un deficit ventilatorio di tipo ostruttivo o restrittivo. [3]



**Fig.5:** Curva flusso-volume

- Deficit ostruttivo: si caratterizza per la difficoltà di svuotamento dei polmoni, il FEV<sub>1</sub> risulterà ridotto rispetto al valore atteso, pertanto anche l'indice di Tiffeneau presenterà livelli < 0,7. Il FEV<sub>1</sub> consente di classificare la gravità dell'ostruzione da un punto di vista spirometrico.
- Deficit restrittivo: si caratterizza per la difficoltà a riempire di aria il polmone, pertanto tutti i volumi polmonari sono ridotti rispetto ai valori attesi, l'indice di Tiffeneau risulta normale. [3]

### 2.3 Scambio di gas nei polmoni e nei tessuti

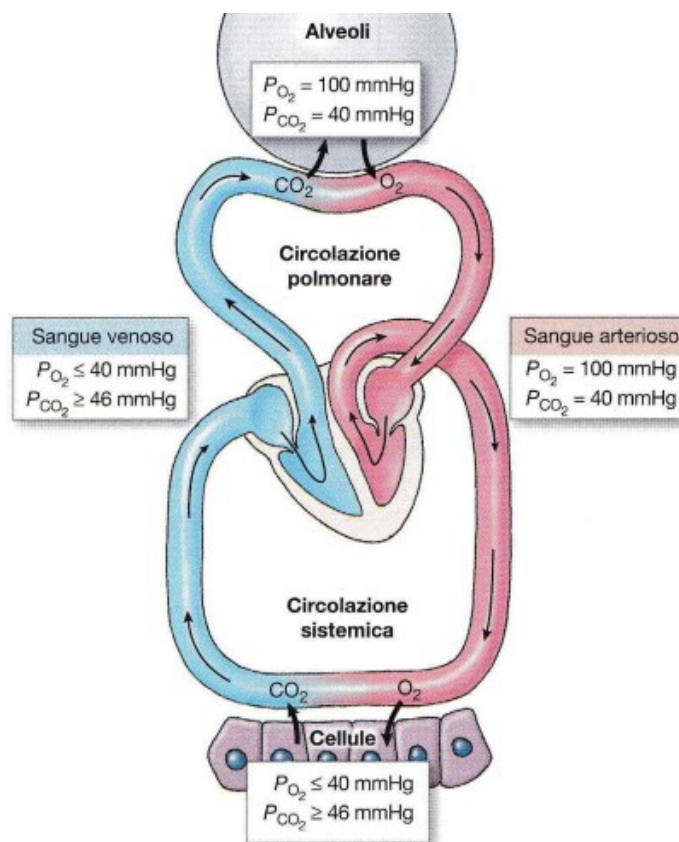
Quando l'aria raggiunge gli alveoli i singoli gas, come O<sub>2</sub> e CO<sub>2</sub>, diffondono dallo spazio aereo alveolare al sangue, i gas infatti si spostano da regioni a pressione parziale maggiore a regioni a pressione parziale minore.

La pressione parziale di ossigeno (PO<sub>2</sub>) alveolare a livello del mare è di circa 100 mmHg, mentre la PO<sub>2</sub> del sangue venoso che arriva ai polmoni è di 40 mmHg. Di conseguenza l'ossigeno si muove secondo il proprio gradiente di pressione parziale, dagli alveoli ai capillari, fino a quando la PO<sub>2</sub> del sangue venoso che lascia i polmoni è pari a quella negli alveoli. Successivamente il sangue venoso raggiunge i capillari, dove il gradiente di pressione si inverte.

Le cellule utilizzano continuamente ossigeno per la fosforilazione ossidativa e la  $PO_2$  intracellulare è circa 40 mmHg, perciò l'ossigeno diffonde secondo gradiente di concentrazione, dal plasma alle cellule fino a quando le due pressioni non si eguagliano. [2]

Al contrario, la pressione parziale di  $CO_2$  ( $PCO_2$ ) è maggiore a livello dei tessuti a causa della produzione metabolica di essa. La  $PCO_2$  cellulare è pari a circa 46 mmHg, mentre la  $PCO_2$  nel plasma arterioso è pari a 40mmHg. Perciò l'anidride carbonica si muove secondo gradiente di pressione dalle cellule ai capillari arteriosi, fino a quando nei capillari arteriosi non si ha una pressione di circa 46mmHg.

A livello dei capillari polmonari il processo si inverte, infatti la  $PCO_2$  alveolare è 40 mmHg, pertanto secondo gradiente di pressione la  $CO_2$  diffonde dai capillari agli alveoli. [2]



**Fig.6:** Scambi gassosi a livello alveolare e tissutale



## CAPITOLO 3: FIBROSI CISTICA

### 3.1 Generalità

La fibrosi cistica (FC) è una malattia genetica autosomica recessiva a prognosi infausta.

È una patologia del trasporto ionico epiteliale che colpisce le secrezioni dei liquidi delle ghiandole esocrine e l'epitelio di rivestimento del tratto respiratorio, gastrointestinale e riproduttivo, generando un aumento della viscosità delle secrezioni mucose che vanno ad ostruire gli organi cavi.

La patologia è caratterizzata da un anomalo funzionamento della proteina del canale epiteliale degli ioni cloruro, codificata dal regolatore della conduttanza transmembrana della fibrosi cistica (CFTR), il cui gene si trova sul cromosoma 7q31.2.

L'interazione del CFTR con i canali epiteliali per il sodio (ENaC) situati sulla superficie apicale delle cellule epiteliali esocrine, è responsabile della captazione del sodio dalle secrezioni luminali, rendendo il liquido luminale ipotonico, l'ENaC è inibito dalla normale funzione del CFTR.

Nella FC si ha un aumento dell'attività dell'ENaC che ha come conseguenza un incremento della captazione del sodio attraverso le membrane apicali . [4]

Ad oggi sono state individuate circa 2000 mutazioni del gene CFTR, la più frequente in tutte le popolazioni è la mutazione F508 riscontrata in circa il 70% dei casi di FC. In base al diverso tipo di mutazione si hanno diversi effetti sulla proteina CFTR . [5]

Le mutazioni della proteina CFTR sono state suddivise in cinque classi:

- mutazioni di classe I: non consentono la sintesi di proteina CFTR
- mutazione di classe II, III: causano la sintesi di una proteina molto difettosa
- mutazione di classe IV: permettono la sintesi di una proteina difettosa ma capace di svolgere in piccola parte la sua funzione
- mutazione di classe V: permettono la produzione di una piccola quantità di proteina normale.

Le mutazioni I, II, III sono considerate gravi poiché comportano assenza del CFTR di membrana e sono associate alla variante classica del fenotipo della FC caratterizzata da insufficienza pancreatica, infezioni polmonari e sintomi gastrointestinali.

Le mutazioni IV, V determinano un fenotipo meno grave. Queste strette correlazioni tra genotipo e fenotipo della patologia risultano coerenti con la malattia pancreatica, ma ad oggi non si è in grado di dimostrare la correlazione tra la gravità della mutazione e la gravità della patologia polmonare.

L'evoluzione della malattia polmonare, la durata e la qualità della vita delle persone affette da FC, dipendono da un insieme di fattori che sono in parte genetici, ma in parte dipendono dalle cure che vengono praticate, dal livello di aderenza ad esse, dall'ambiente in cui la persona vive e dallo stile di vita che adotta. [5]

### **3.2 Epidemiologia**

La FC è la malattia genetica letale più comune nelle popolazioni caucasiche, con un'incidenza stimata in 1/2500 nati vivi. [4]

Tuttavia i dati dei programmi di screening neonatale evidenziano che l'incidenza nelle popolazioni caucasiche sia compresa tra 1/3000 e 1/600 nati vivi.

Le tendenze temporali mostrano un calo dell'incidenza della malattia dovuta all'attuazione di politiche sanitarie, come lo screening prenatale e lo screening genetico del portatore nella popolazione. [6]

In Italia c'è un portatore sano ogni 30 persone circa. Il portatore sano ha ereditato il gene mutato da uno dei suoi genitori e ha il 50% di probabilità di trasmettere il gene mutato ai suoi figli. Una coppia di portatori sani ha il 25% di probabilità ad ogni gravidanza di avere un figlio malato. [5]

### **3.3 Sintomatologia**

La FC produce secrezioni dense che danneggiano particolarmente l'apparato respiratorio e quello digestivo. I sintomi sono estremamente vari e possono presentarsi alla nascita o in seguito e coinvolgere uno o più sistemi d'organo.

Le modificazioni polmonari sono le complicanze più gravi di questa malattia, esse derivano dall'elevata viscosità delle secrezioni mucose, delle ghiandole sottomucose

dell'albero respiratorio con ostruzione al passaggio dell'aria e conseguente infezione delle vie aeree.

I due microorganismi più comunemente responsabili di infezioni polmonari sono: *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa* che causano bronchiti e broncopolmoniti ricorrenti, determinando infiammazione cronica dei polmoni, aumento della produzione di espettorato e tosse cronica produttiva, che comportano un progressivo deterioramento e un declino graduale della funzionalità respiratoria. [4]

Le alterazioni caratteristiche dell'apparato respiratorio sono le bronchiectasie: dilatazioni flaccide dei bronchi e le atelettasie: zone polmonari addensate per collasso degli alveoli a causa dell'ostruzione completa di qualche bronco. [4,5]

Mentre per quanto riguarda l'apparato digestivo, il pancreas è coinvolto in circa l'85% dei malati di FC. I suoi condotti sono ostruiti e gli enzimi che vengono prodotti non vengono riversati nell'intestino per digerire gli alimenti, determinando insufficienza pancreatica che causa diarrea e malnutrizione. la perdita della secrezione pancreatica compromette l'assorbimento di grassi e proteine.

In circa il 15% dei bambini con FC si manifesta un'ostruzione intestinale detta "ileo da meconio", dove il materiale presente nell'intestino è troppo denso e invece di progredire per essere espulso, si blocca e ostruisce l'intestino.

Circa il 95% dei maschi con FC è sterile come risultato di azoospermia ostruttiva, dovuta in genere ad assenza congenita bilaterale dei dotti deferenti, invece le donne con FC possono riscontrare ipofertilità, ed irregolarità del ciclo mestruale. [4,5]

### **3.4 Diagnosi**

La diagnosi di FC viene fatta in base al test del sudore che misura la concentrazione di sale nel sudore. Una concentrazione superiore ad una certa soglia orienta verso la diagnosi di FC.

Ad oggi nella maggior parte delle regioni italiane viene eseguito uno screening neonatale, tramite il test della tripsina immunoreattiva, che viene effettuato attraverso il prelievo di

una goccia di sangue del neonato. Se questo test risulta positivo in base ai protocolli che vengono utilizzati si può:

- richiamare il neonato dopo un mese per ripetere il test, se questo si riconferma positivo, si passa al test del sudore ed eventualmente a quello genetico, per confermare o escludere la diagnosi.
- Effettuare direttamente sulla goccia di sangue essiccato il test genetico di I livello, per ricercare le mutazioni del gene della FC, la presenza di almeno una mutazione del gene CFTR permette il passaggio al test del sudore, per confermare o escludere la diagnosi. [5]

Il test del sudore è l'esame più importante per confermare la diagnosi in presenza di un risultato positivo dello screening neonatale, esso si compone di 3 fasi:

1. stimolazione delle secrezioni di sudore mediante ionoforesi
2. raccolta del campione su un supporto di garza o carta da filtro
3. analisi quantitativa della concentrazione degli ioni cloruro nel campione di sudore.

Il test del sudore conferma la diagnosi di FC quando un paziente con sintomi compatibili alla malattia, con uno screening neonatale positivo, mostra una concentrazione degli ioni cloruro pari o superiore a 60 mmol/l, mentre la diagnosi di FC è improbabile se la concentrazione degli ioni cloruro è inferiore a 30 mmol/l. Infine per valori compresi tra 30 e 59mmol/l la diagnosi è incerta, e sarà necessario successivamente ripetere il test. [7]

### **3.5 Prognosi**

La prognosi dei pazienti FC è notevolmente migliorata negli ultimi decenni, ad oggi, nella maggior parte dei paesi, circa il 50% della popolazione FC è formata da soggetti adulti. [6]

Pertanto una patologia che in passato veniva catalogata come malattia pediatrica, è gradualmente diventata anche una malattia dell'adulto.

Dall'analisi di dati recenti si è visto che l'aspettativa di vita media stimata si aggira attorno ai 47,3 anni nel Regno Unito e negli Stati Uniti. [8]

Nel 2020 si è stimato, che la metà delle popolazione FC nata in quell'anno vivrà almeno 50,6 anni, lo stesso dato stimato nel 2010, forniva una speranza di vita per la metà della popolazione FC pari a 43,5 anni. [9]

Questi progressi sono stati influenzati da molteplici fattori tra cui, la standardizzazione delle cure, la gestione dei pazienti in centri specializzati da parte di team multidisciplinari, un miglior controllo delle infezioni polmonari, dallo sviluppo di nuove terapie e la diagnosi precoce attraverso lo screening neonatale. [8]

La prognosi individuale è influenzata da diversi fattori tra cui il tipo di variante del CFTR, dalla microbiologia delle vie aeree, dal sesso, dall'età più alta alla diagnosi, dall'esposizione a inquinanti atmosferici tra cui il fumo di tabacco, dall'aderenza alle terapie prescritte, dallo stato socio-economico e dalla presenza di diabete. [8,10]

Il FEV<sub>1</sub>, corretto per età e sesso, è il miglior indice predittivo della sopravvivenza. [10]

La sopravvivenza è significativamente più lunga nei pazienti non affetti da insufficienza pancreatica. [10]

### **3.6 Trattamento**

In passato l'obiettivo del trattamento della FC era la gestione dei sintomi, negli ultimi anni sono state sviluppate terapie modulatrici della proteina CFTR per trattare direttamente il difetto genetico alla base della FC. Questi farmaci modulatori vengono divisi in:

- potenziatori: migliorano l'apertura del canale della proteina CFTR per aumentare il trasporto di cloruro quando la proteina viene inserita nella membrana apicale
- correttori: migliorano il traffico intracellulare della proteina dal reticolo endoplasmatico alla membrana cellulare. [11]

Attualmente esistono 4 farmaci modulatori disponibili sul mercato ed efficaci su persone con determinate mutazioni della proteina CFTR:

- Kalydeco: (il cui principio attivo è Ivacaftor) è un potenziatore che ha l'effetto di aumentare il tempo di apertura del canale CFTR consentendo il trasporto degli ioni cloruro. Efficace nelle mutazioni che causano difetti di apertura. Il suo

utilizzo ha dimostrato ridurre i valori del test del sudore, migliorare la funzionalità polmonare, e ridurre significativamente il verificarsi di esacerbazioni respiratorie.

- Orkambi: modulatore formato dalla combinazione di un correttore (Lumacaftor) e un potenziatore (Ivancaftor) che migliora il traffico di CFTR verso la membrana apicale e aumenta il tempo di apertura del canale. Ha dimostrato efficacia nei pazienti omozigoti per la mutazione F508del migliorando anch'esso la funzionalità polmonare, riducendo il numero di esacerbazioni.
- Symkevi: modulatore formato dalla combinazione di un correttore (Tezacaftor) e un potenziatore (Ivancaftor) anch'esso indicato per pazienti omozigoti F508del con effetti simili agli altri modulatori. [11]
- Kaftrio: formato da una tripla combinazione di farmaci modulatori formato da due correttori (Elexacaftor-Tezacaftor) e un potenziatore (Ivancaftor) porta a miglioramenti clinici e della qualità della vita in pazienti omozigoti ed eterozigoti per la mutazione F508del. Questa tripla combinazione è stata approvata nell'Unione Europea nel 2021 per i pazienti di età  $\geq 12$  anni ed è diventato disponibile per i bambini  $\geq 6$  anni da gennaio 2022. [12]

Nessuna di queste terapie modulatrici però è abbastanza efficace da poter essere utilizzata come trattamento autonomo, bensì deve venir integrata con le terapie sintomatiche tradizionali come la fisioterapia respiratoria, terapie antibiotiche e mucolitiche.

L'utilizzo quotidiano di terapie mucolitiche a base di soluzione salina ipertonica o mannitolo, permette infatti una maggior idratazione delle vie aeree e del muco, modificando le proprietà di quest'ultimo rendendolo meno viscoso favorendone l'eliminazione.

Da studi è emerso come la somministrazione due volte al giorno di soluzione salina ipertonica, o mannitolo riduca il numero di esacerbazioni respiratorie e produca un miglioramento della funzione polmonare e della qualità della vita. [13]

Anche la terapie antibiotiche rivestono un ruolo fondamentale durante le riacutizzazioni polmonari. Si è visto come in caso di infezioni polmonari lievi sia raccomandato l'utilizzo di antibiotici per via orale.

Per esacerbazioni gravi, invece, è più indicata la terapia antibiotica per via endovenosa con una durata di trattamento che solitamente va da 8 a 14 giorni, la scelta del tipo di antibiotico da utilizzare viene fatta sulla base dell'ultimo campione culturale del escreato del paziente. [13]

## **CAPITOLO 4: FISIOTERAPIA RESPIRATORIA**

La fisioterapia respiratoria è un intervento globale basato su un'accurata valutazione a cui seguono terapie su misura per il paziente che comprendono, disostruzione bronchiale, allenamento all'esercizio fisico, educazione e cambiamento di abitudini di vita.

Il trattamento fisioterapico è improntato sul miglioramento delle condizioni fisiche ed emotive di persone con patologie respiratorie croniche, per promuovere l'aderenza a lungo termine a comportamenti che migliorano lo stato di salute. [14]

### **4.1 Strategie di disostruzione classica “air clearance technique” (ACT)**

La gestione delle secrezioni bronchiali è uno dei principali problemi riscontrati nei pazienti con disturbi respiratori. Le ACT sono un insieme di tecniche che hanno lo scopo di andare ad eliminare le secrezioni in eccesso, riducendo l'ostruzione delle vie aeree causata da un accumulo di secrezioni, prevenendo le infezioni del tratto respiratorio, rispandere le aree collassate del polmone, migliorando gli scambi gassosi e riducendo la risposta infiammatoria. [14]

Nei pazienti affetti da FC lo svolgimento di tecniche ACT è fortemente raccomandato in quanto facilita il movimento e l'espettorazione del muco. Fin dalla diagnosi i pazienti FC dovrebbero seguire quotidianamente sedute di ACT per evitare l'accumulo di secrezioni e prevenire le infezioni. [15]

Esistono diverse tecniche di ACT, ma ad oggi in letteratura non ci sono prove sufficienti per dimostrare la superiorità di una tecnica rispetto ad un'altra pertanto la scelta della tecnica più adatta al tipo di paziente viene fatta in base all'età, alle preferenze individuali e agli eventi avversi ad essa collegati. Con lo scopo di favorire una maggiore aderenza al trattamento che risulta essere di fondamentale importanza. [14,15]

Tra le tecniche di ACT più utilizzate troviamo:

- Meccanismi PEP: utilizzano una pressione espiratoria positiva, consistono nell'espirazione contro una resistenza al fine di produrre una pressione positiva nelle vie aeree durante la fase espiratoria. Questa tecnica permette durante la fase inspiratoria l'accumulo di un maggior quantitativo di aria dietro le secrezioni,



favorendo il movimento delle secrezioni in direzione centripeta. Durante l'espiazione la pressione positiva che si genera impedisce il collasso prematuro delle vie aeree periferiche.

- **Ciclo attivo:** consiste in 3 cicli distinti di respirazione eseguiti in sequenza: il controllo del respiro che consiste in una respirazione a volume corrente tramite una respirazione di tipo diaframmatica. Seguono esercizi di espansione toracica che consistono in 3-4 atti respiratori caratterizzati da un'inspirazione lenta e profonda attraverso il naso, con una pausa di 3 secondi a fine inspirazione, seguita da un'espiazione passiva cercando di muovere volumi d'aria maggiori rispetto al volume corrente, facilitando la ventilazione collaterale, portando aria dietro le secrezioni ed espandendo le aree collassate. Infine tecniche di espiazione forzata che consistono in una o due espiazioni forzate chiamate Huff.
- **Drenaggio autogeno** anch'esso caratterizzato da 3 fasi: Unstick, Collect, e Evacuate ad ogni fase viene mobilizzato un volume polmonare crescente, questa tecnica si basa sulla generazione di forze di taglio attraverso il flusso espiratorio dei diversi volumi polmonari, che permettono di ridurre l'adesione delle secrezioni alle pareti bronchiali, favorendo il trasporto dalle vie aeree periferiche a quelle più prossimali. [16]
- **ELTGOL:** espiazione lenta a glottide aperta in decubito laterale. L'obiettivo è controllare il flusso espiratorio per prevenire la chiusura delle vie aeree e facilitare la clearance del muco che è aumentata solo nel polmone posizionato a contatto con il letto. In questo modello, quando l'aria scorre sul muco crea una forza di taglio che supera le forze resistive di quest'ultimo. Maggiore è la velocità del flusso d'aria, maggiore è la forza di taglio. [17]

## **4.2 Esercizio fisico nelle patologie respiratorie**

Le linee guida OMS del 2020, ribadiscono l'importanza della riduzione dei comportamenti sedentari prevedendo anche per le malattie croniche lo svolgimento di attività fisica di tipo aerobico per almeno 150-300 minuti a settimana se a intensità moderata, o per almeno 75-150 minuti se a intensità vigorosa. [18]

Persone con patologie respiratorie clinicamente stabili e in grado di praticare attività fisica a intensità moderata possono svolgere quantità di esercizio pari a quella consigliata per le persone sane o con patologie croniche, essi infatti sono in grado di sostenere carichi di lavoro sufficienti ad indurre adattamenti della muscolatura scheletrica determinando un miglioramento della tolleranza all'esercizio. [18]

Altri effetti favorevoli indotti dall'esercizio sono la riduzione dei disturbi dell'umore, una riduzione dei sintomi, una migliore funzionalità cardiovascolare e il miglioramento dei parametri associati all'infiammazione e allo stress ossidativo. [18]

Nelle malattie respiratorie croniche uno dei punti cardine dei programmi di riabilitazione respiratoria è l'esercizio fisico, nella broncopneumopatia cronico ostruttiva (BPCO) uno dei principali sintomi è la dispnea da sforzo che induce una limitazione nella capacità funzionale del malato. Tale limitazione induce il paziente con BPCO a non compiere esercizio fisico per evitare il manifestarsi della dispnea, ne consegue un ulteriore decondizionamento che non fa altro che peggiorare la capacità funzionale del soggetto. [18]

Nei pazienti con BPCO si è visto che l'esercizio fisico ricopre un ruolo fondamentale, in particolare l'allenamento ad alta intensità, svolto al 70-80% della frequenza cardiaca massima ( $f_{cMAX}$ ), porta ad un significativo miglioramento della tolleranza all'esercizio sub massimale e della capacità funzionale, influenzando direttamente le attività di vita quotidiana (ADL) e la qualità della vita. [19]

Studi che hanno indagato l'importanza dell'esercizio fisico in pazienti con fibrosi polmonare hanno dimostrato come quest'ultimo possa migliorare la resistenza cardiopolmonare e la qualità della vita. [20]

Anche nell'ipertensione polmonare, l'esercizio fisico apporta benefici, determinando un incremento del consumo di ossigeno massimo e della distanza percorsa durante il six minute walking test (6MWT). [14]

E' importante sottolineare come gli effetti positivi della riabilitazione respiratoria tendono a ritornare ai livelli pre-riabilitazione nell'arco di 6-12 mesi. Dunque l'andamento clinico risulta direttamente proporzionale all'aderenza nello svolgimento dell'esercizio fisico. [14]

Tra le tipologie di esercizio che possono essere proposte ad un paziente con patologia respiratoria cronico ostruttiva quello di endurance è la modalità più diffusa e meglio tollerata. Questa modalità di esercizio si pone come obiettivo il miglioramento della capacità di esercizio aerobico, componente essenziale di molti compiti motori svolti durante la vita quotidiana. Questa tipologia di allenamento può essere somministrata in diversi modi:

- Allenamento progressivo a carico costante e tempo variabile (MICT)
- Allenamento a carico variabile e tempo costante
- High intensity interval training (HIIT). [6]

Quest'ultima tipologia permette di raggiungere carichi intensi a livello dei muscoli periferici, senza sovraccaricare l'apparato cardio-respiratorio, alternando periodi di carico massimale o sub-massimale, a periodi di carico inferiore o di assenza di carico, evitando di andare incontro ai limiti ventilatori che potrebbero causare l'interruzione dell'esercizio, permettendo di raggiungere un'intensità maggiore durante l'allenamento. [14]

Inoltre si è visto in uno studio che valutava l'efficacia della pratica dell'allenamento MICT confrontato con l'HIIT che, quest'ultimo favoriva un incremento maggiore del massimo consumo di ossigeno ( $VO_{2max}$ ) in una popolazione di soggetti sani di età compresa tra i 18 e i 45 anni. [21]

#### **4.2.1 Esercizio fisico in FC**

Addentrando nella patologia di interesse si può affermare che l'esercizio fisico è uno dei punti cardine del trattamento riabilitativo, infatti si è visto che la misura della capacità di esercizio fisico sia un fattore predittivo della sopravvivenza in pazienti affetti da FC. [22]

Emerge da uno studio della durata di 9 anni che ha preso in esame oltre 200 pazienti FC, che, pazienti con livelli più elevati di attività fisica abbiano un declino più lento del  $FEV_1$  rispetto a quelli che svolgevano meno attività fisica. Per questo motivo l'esercizio fisico dovrebbe essere incluso nel management riabilitativo di qualsiasi paziente affetto da FC, indipendentemente dall'età e dalla gravità della patologia. [22]

Il programma di esercizio dovrebbe essere individualizzato, tenendo conto delle capacità e delle preferenze del soggetto e deve venir rivalutato regolarmente per monitorare i progressi e assicurarsi che il programma continui ad essere appropriato agli obiettivi riabilitativi. [22]

Nello specifico, programmi di allenamento alla forza o l'HIIT sono efficaci nel miglioramento della forza muscolare, della funzionalità dei muscoli respiratori e della capacità cardiovascolare. [23]

I benefici di un quotidiano allenamento per un paziente FC includono: maggiore tolleranza all'esercizio, aumento della resistenza dei muscoli respiratori, ridotto volume residuo, aumento della mobilizzazione delle secrezioni e riduzione del tasso di declino della funzione polmonare. [24]

Questo tipo di attività è inoltre relativamente poco costosa ed è solitamente considerata più piacevole rispetto ad altri interventi legati alla salute. [24]

L'esercizio fisico deve essere personalizzato sulla base di valutazioni individuali effettuate con regolarità per poter massimizzare i benefici a breve, medio e lungo termine. Pochi studi hanno valutato il divertimento associato alla pratica di esercizio fisico nei pazienti affetti da FC sebbene questo aspetto risulta molto interessante in quanto uno scarso apprezzamento dell'esercizio proposto può alterare la motivazione e l'impegno nel programma di allenamento. [25]

Inoltre con l'avvento delle terapie geniche l'aspettativa di vita dei pazienti FC è aumentata. Sempre più pazienti raggiungono un'età maggiore a 40 anni, presentando comorbidità e nuovi fattori psicosociali che necessitano di specifici programmi di allenamento fisico. [25]

I farmaci modulatori di nuova generazione permettono il miglioramento della funzione della proteina CFTR che, associato alla dieta ipercalorica tipica dei pazienti FC, determinano l'aumento di peso, aumentando così, in alcuni soggetti, il rischio di sovrappeso e obesità. Considerate queste premesse risulta quindi importante promuovere lo svolgimento di esercizio fisico regolare associato ad una vita attiva. [25]

In letteratura per i pazienti FC viene raccomandato di eseguire almeno 3 sedute di endurance della durata di almeno 20-30 minuti a settimana con un'intensità pari ad almeno

il 70% della frequenza cardiaca massima, accompagnato da un allenamento di forza degli arti e del tronco per almeno 2-3 volte a settimana. [25]

Una routine di allenamento così organizzata risulta ideale per il mantenimento di un buono stato dal punto di vista clinico, sebbene spesso risulti difficile da attuare per mancanza di tempo libero.

Non di minore importanza è la scelta del setting di allenamento. Considerando infatti la problematica legata alle infezioni crociate, l'allenamento a casa risulta essere un'alternativa valida nei pazienti FC, anche grazie ai progressi della telemedicina. [25]

Per ottimizzare gli effetti dell'allenamento aerobico, è fondamentale la supervisione di un professionista, almeno nelle prime sessioni di allenamento, per impostare l'intensità e verificare la fattibilità del programma di esercizio, educando il paziente al monitoraggio di frequenza cardiaca e fatica percepita. La supervisione costante può avvenire tramite videochiamate o attraverso piattaforme di tele monitoraggio. [25]

Dagli studi presi in esame da una revisione narrativa redatta nel 2020 su pazienti FC emerge come l'allenamento HIIT mostra gli stessi benefici in termini di  $VO_2$ max rispetto al gruppo di controllo che svolgeva MICT, inoltre i pazienti che svolgevano HIIT riferivano una maggior motivazione e una minore fatica rispetto alle loro precedenti esperienze con allenamenti MICT. [26]

Questa informazione può essere utile per migliorare l'aderenza durante la pianificazione di programmi di allenamento di media e lunga durata.

Poiché uno degli effetti possibili indotti dai nuovi farmaci modulatori sui pazienti FC è quello di ridurre notevolmente la quantità di secrezioni anche durante l'ACT, è risultato importante negli ultimi anni andare ad indagare in che modo l'allenamento aerobico possa sostituire l'ACT con duplice obiettivo: migliorare la funzione cardiorespiratoria del paziente garantendo anche la clearance delle vie aeree. [25]

#### **4.2.2 ACT VS Exercise as airway clearance therapy (ExACT)**

I pazienti e la comunità clinica FC hanno identificato congiuntamente le 10 principali priorità di ricerca nella FC. Una di queste è se l'esercizio fisico può sostituire altre forme di ACT. [27]

In passato, prima dell'entrata in commercio dei farmaci modulatori, si è cercato di indagare questo aspetto, ma il quadro clinico che caratterizzava la maggior parte dei pazienti FC non aveva stimolato gli studiosi ad indagare a lungo questa possibilità. Questo accadeva perché la maggior parte dei pazienti FC non erano in grado di effettuare esercizio fisico se prima non effettuavano ACT, tanto erano abbondanti le secrezioni.

Per questo motivo in letteratura vengono riportati pochi studi che confrontassero ACT con ExACT. La maggior parte degli studi presenti riportano il confronto tra esercizi di endurance su cyclette o treadmill.

Già in passato era noto come l'esercizio fisico potesse essere un ACT alternativo, in quanto in grado di produrre forze di taglio all'interno del parenchima polmonare, migliorando la clearance mucociliare e la rimozione delle secrezioni. [28]

Uno studio cross over del 1992 della durata di 4 giorni, confrontava l'efficacia dell'esercizio fisico: cyclette al 60% del  $VO_2max$  per 20 minuti rispetto al ciclo attivo. Questo studio mostrava, che il gruppo che svolgeva esercizio fisico espettorava una minore quantità di muco, infatti anche i pazienti intervistati valutavano più efficace il ciclo attivo rispetto all'esercizio fisico. [29]

Un' altro studio volto a valutare la ventilazione, il flusso respiratorio e le proprietà dell'espettorato dopo esercizio fisico su tapis roulant al 60% del  $VO_2max$ , mostrava un aumento della facilità dell'espettorazione e una diminuzione significativamente maggiore dell'impedenza meccanica dell'espettorato dopo tapis roulant rispetto al controllo che effettuava delle respirazioni a riposo. [30]

Secondo gli autori dello studio il miglioramento della facilità di espettorazione dopo l'esercizio fisico poteva essere dovuto alla maggiore ventilazione e flusso respiratorio. Le riduzioni dell'impedenza dell'espettorato con l'esercizio del tapis roulant potevano essere dovute alle oscillazioni del tronco associate all'esercizio. [30]

Uno studio cross over della durata di 3 giorni che confrontava il flusso respiratorio, le proprietà dell'espettorato e le risposte soggettive dell'esercizio del tapis roulant e della terapia secondo meccanismi PEP, ha evidenziato riduzioni simili dell'impedenza meccanica dell'espettorato, ma solo l'esercizio del tapis roulant ha causato un aumento transitorio dell'idratazione dell'espettorato. [31]

Un recente studio cross over ha invece confrontato, per un periodo di 3 giorni, l'efficacia di clearance del muco tra esercizio su tapis roulant di tipo MICT al 60% del VO2 max, meccanismi PEP e nessun ACT. Si è visto, tramite una tecnica di radio aerosol e imaging con una gamma camera, che l'esercizio su tapis roulant ha migliorato la clearance del muco rispetto al gruppo di controllo che non effettuava nessun ACT, ma è risultato meno efficace dei meccanismi PEP, soprattutto nella regione centrale del polmone. [32]

Da una recente survey australiana è emerso che il 44% della popolazione FC usa già l'esercizio fisico come sostituto degli ACT tradizionali. Dall'analisi delle risposte è emerso inoltre come i pazienti che utilizzavano l'ExACT come sostituto degli ACT tradizionali mostravano una minore percezione della gravità della malattia respiratoria. [33]

Un altro sondaggio, effettuato nel 2019, volto ad intervistare circa 500 persone tra pazienti, caregiver e operatori sanitari per determinare come la comunità FC attualmente utilizza l'esercizio fisico per integrare o sostituire gli ACT classici mostra i seguenti risultati:

- il 67% dei pazienti intervistati dichiara che dopo lo svolgimento di esercizio fisico ha una maggior produzione di espettorato
- il 63% dichiara di sentirsi meglio e avverte una migliore funzionalità polmonare
- il 54% incorpora già l'esercizio fisico nei loro ACT
- Il 24% fa solo esercizio fisico per i loro ACT
- Il 73% degli operatori sanitari sosterebbero uno studio sperimentale di sostituzione di alcune o tutte le tecniche di clearance delle vie aeree con l'esercizio fisico. [34]

Nell'era dei modulatori, i tassi di mortalità dei pazienti FC sono diminuiti mentre l'aspettativa di vita continua ad aumentare.

Anche le condizioni cliniche dei pazienti risultano migliorate, infatti si è visto in soggetti in terapia con modulatori un miglioramento assoluto del FEV<sub>1</sub> e un minor numero di esacerbazioni polmonari. [29]

In tutta la popolazione FC si è visto inoltre che il regolare svolgimento di esercizio fisico può portare ad una diminuzione delle esacerbazioni polmonari, del numero di ospedalizzazioni e ad un rallentamento del declino della funzionalità polmonare. [29]

Considerando queste premesse gli studiosi hanno ripreso l'interesse ad indagare in che modo l'esercizio fisico possa essere considerato anche come tecnica di clearance bronchiale

In confronto agli ACT tradizionali, l'ExACT è indicato per aumentare la capacità aerobica, il livello di attività fisica e allenare i muscoli della respirazione, pertanto se fosse un ACT valido il suo utilizzo può fornire ulteriori vantaggi, tenendo conto che uno dei migliori fattori predittivi della sopravvivenza per le persone FC è appunto la capacità aerobica. [29]

Da uno studio del 2009 emerge che in media la popolazione FC adulta passa circa 108 minuti al giorno a svolgere le terapie prescritte. La maggior parte di questo tempo viene dedicato allo svolgimento di ACT e dell'esercizio fisico raccomandato. [29]

Pertanto la possibilità di unire i benefici ottenuti dalla pratica di ACT con i benefici ottenuti dalla pratica di esercizio fisico abituale in una sola attività potrebbe ridurre almeno in parte il carico di trattamento dei pazienti FC.

La maggior parte degli studi presenti in letteratura che trattano questo argomento sono a breve termine, considerando che la FC è una malattia progressiva che dura per tutta la vita, studi a medio-lungo termine risulterebbero più rilevanti per questo tipo di popolazione, anche dal punto di vista dell'aderenza al trattamento. [29]

Per svolgere l'ExACT, inoltre i pazienti dovrebbero trovarsi in condizioni clinicamente stabili, infatti durante un'esacerbazione l'aumento del volume delle secrezioni associato ad un'infiammazione polmonare acuta, potrebbe alterare la possibilità di svolgere l'ExACT, dovendo quindi ricorrere allo svolgimento degli ACT tradizionali. [29]



## CAPITOLO 5: STUDIO SPERIMENTALE

### 5.1 Disegno dello studio

Nei pazienti affetti da FC l'esercizio fisico è uno dei punti cardine dei programmi di riabilitazione respiratoria, ad oggi associato come terapia complementare alle ACT tradizionali.

Pochi studi, di cui la maggior parte a breve termine, indagano l'efficacia del solo esercizio fisico come tecnica di clearance delle vie aeree, confrontato con le strategie di disostruzione bronchiale consuete.

L'obiettivo di questo studio è quello di indagare in che modo l'esercizio fisico aerobico può sostituire le ACT tradizionali, garantendo stabilità clinica in un campione specifico di pazienti FC che ha sostituito la seconda seduta di disostruzione classica giornaliera con ExACT.

In questo studio sperimentale pilota di non inferiorità svolto presso il Centro Fibrosi Cistica di Ancona, i pazienti arruolati nel gruppo di controllo (GC) hanno continuato ad effettuare le due sedute di ACT tradizionali giornaliere utilizzando la tecnica ACT precedentemente concordata con i fisioterapisti del centro.

I pazienti arruolati nel gruppo sperimentale (GS) hanno invece sostituito una seduta giornaliera di ACT classica, con una seduta di ExACT formata da due step:

- Step 1: esercizio fisico come “shaker” delle secrezioni nella periferia
- Step 2: modulazione del respiro, huff e tosse per favorire l'espettorazione

Entrambi i gruppi hanno svolto prima di ogni singolo trattamento la terapia mucolitica come di consuetudine.

L'ExACT svolto dal GS consiste in un allenamento di tipo HIIT della durata di 20 minuti ad un'intensità  $\geq 75\%$  della  $fc_{MAX}$  del paziente o un valore della scala di Borg modificata per la dispnea  $\geq 7/10$  sebbene il paziente non raggiunga la  $fc$  target.

La  $fc_{MAX}$  teorica è stata calcolata per ogni paziente applicando la seguente formula:

$$fc_{MAX} = 220\text{bpm} - \text{età (in anni)}$$

Durante il periodo dello studio i pazienti del GS hanno alternato giornalmente 3 diversi circuiti a corpo libero così organizzati:

ESERCIZIO	CIRCUITO A	CIRCUITO B	CIRCUITO C
I	Skip	Jump affondi	Broad jump shuffle
II	Affondi	Skater hop	Superman plank
III	Burpees	Russian twist	Oblique kack
IV	Jumping jack	Inchworm and hop	Cheer squad
V	Jump squat	Out-up jack	Gorilla burpees
VI	Mountain climber	Star jump	Side hop

Fig.7: Organizzazione circuiti

Per ogni circuito è stata fornito al paziente una presentazione Power Point con delle animazioni esplicative degli esercizi da svolgere.

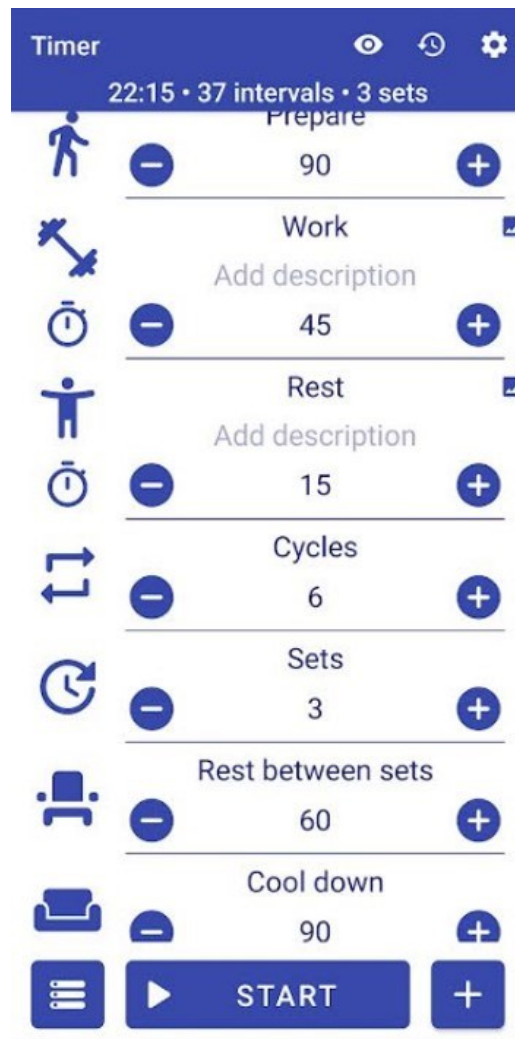
Prima di iniziare il progetto è stato indagato:

- la quantità di espettorato giornaliero
- Routine terapeutica del paziente (tecniche fisioterapiche utilizzate per disostruirsi, che tipo di aerosol, Ventolin o altri broncodilatatori, quantità e tipologia di attività fisica a settimana.

GS						
PAZIENTE	ESERCIZIO FISICO PRATICATO	FISIOTERAPIA	BRONCODILATATORI	TERAPIA MUCOLITICA	FOSTER E SERETIDE	Q. DI ESCREATO
PZ 1	3 volte 30' di tapis roulant	Pep mask e EDIC	2 puff di Ventolin	Bronchitol	no	< 10 cc
PZ 2	4 volte 45' di tapis roulant	Pep mask	2 puff Broncovaleas	mucoclear 6%	no	< 5 cc
PZ 3	2 volte 20' di tapis roulant	pep mask	2puff di ventolin	rinorex	no	< 5 cc
PZ 4	4 volte 30' di cyclette	NIV	2 puff di ventolin	bronchitol	si	< 5 cc
GC						
PAZIENTE	ESERCIZIO FISICO PRATICATO	FISIOTERAPIA	BRONCODILATATORI	TERAPIA MUCOLITICA	FOSTER E SERETIDE	Q. DI ESCREATO
PZ 1	2 volte 30' di tapis roulant	Pep mask	2 puff di ventolin	rinorex	no	<5 cc
PZ 2	3 volte 20' di cyclette	Pep mask	2 puff di ventolin	bronchitol	si	<5 cc
PZ 3	2 volte 30' di cyclette	Pep mask	no	bronchitol	si	<5 cc
PZ 4	3 volte 20' di tapis roulant	Pep mask	no	mucoclear6%	no	<10 cc

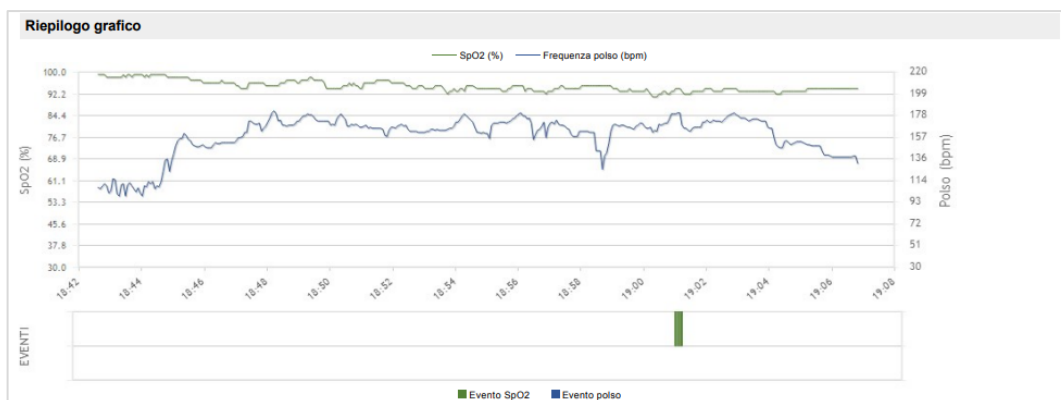
Fig.8: Routine terapeutica pazienti del GS e del GC

Per facilitare lo svolgimento dell' allenamento è stata utilizzata l'App Tabata timer impostata come mostra l'immagine che segue.



**Fig.9:** Impostazioni App Tabata Timer

All'inizio del progetto è stata svolta una seduta dimostrativa di ExACT in presenza con il fisioterapista per tutti i pazienti del GS. In tale seduta è stata registrata la frequenza cardiaca ( $f_c$ ) e la saturazione ( $SpO_2$ ) del paziente durante ExACT utilizzando i dispositivi di telemonitoraggio personali. Durante la prova di ExACT in presenza è stato valutato se l'intensità del circuito fosse adeguata al paziente ed eventuali desaturazioni. La sostenibilità dell'esercizio da parte del paziente è stata inoltre verificata chiedendo fatica muscolare (BM) e la dispnea (BD) tramite la scala di BORG modificata.



**Fig.10:** Tracciato SpO<sub>2</sub> e fc durante esercizio fisico

Statistiche %SpO2		Statistiche frequenza polso	
<b>%SpO2</b>		<b>Frequenza polso</b>	
SpO2 basale (%)	94,9%	Frequenza polso basale (bpm)	0,45
SpO2 media (%)	94,9%	Frequenza polso media (bpm)	158,26
SpO2 minima (%)	91,0%	Frequenza polso minima (bpm)	99,00
SpO2 massima (%)	99,0%	Frequenza polso massima (bpm)	182,00
Totale eventi	1	T <40	00:00:00
Tempo in evento	00:00:12	T >120	00:21:36
Durata media evento	00:00:12	Eventi bradicardia (<40)	0
ODI	2,5	Eventi tachicardia (>120)	0
T <90%	00:00:00		
T <89%	00:00:00		
T <88%	00:00:00		
Eventi <89%	0		

**Fig.11:** Statistiche %SpO<sub>2</sub> e fc durante esercizio fisico

I pazienti sono stati seguiti in videochiamata per tutto il periodo del progetto; in particolare nelle prime 4 settimane sono state svolte per tutti i pazienti un totale di 10 videochiamate e 13 nelle successive 8 settimane. Durante le videochiamate, a fine circuito, è stata indagata la BORG per verificare l'intensità dell'esercizio. Per valori riferiti di Borg < 7 veniva richiesta una registrazione della fc e della SpO<sub>2</sub> durante lo svolgimento del circuito per valutare il raggiungimento della fc target affinché fosse  $\geq$  75% della fc<sub>MAX</sub> teorica.

Qualora questo criterio non fosse stato rispettato veniva modificato il circuito con esercizi di maggiore intensità.

La saturazione media (SpO<sub>2</sub>med), saturazione minima (SpO<sub>2</sub>min) e frequenza cardiaca media (fcm) per ogni circuito sono state indagate nella prima, quarta e dodicesima settimana.

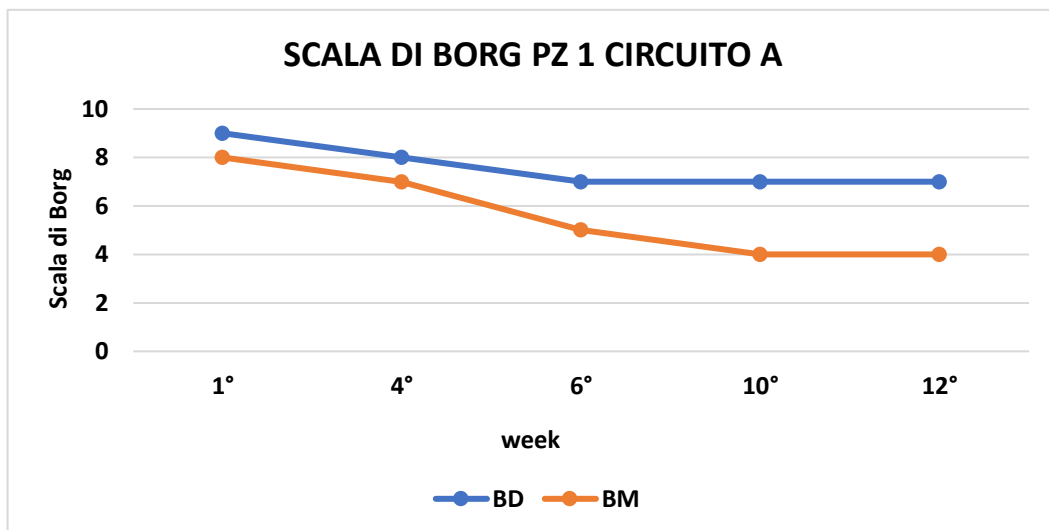


Fig.12:Valutazioni scala di Borg PZ 1 relative ad un circuito

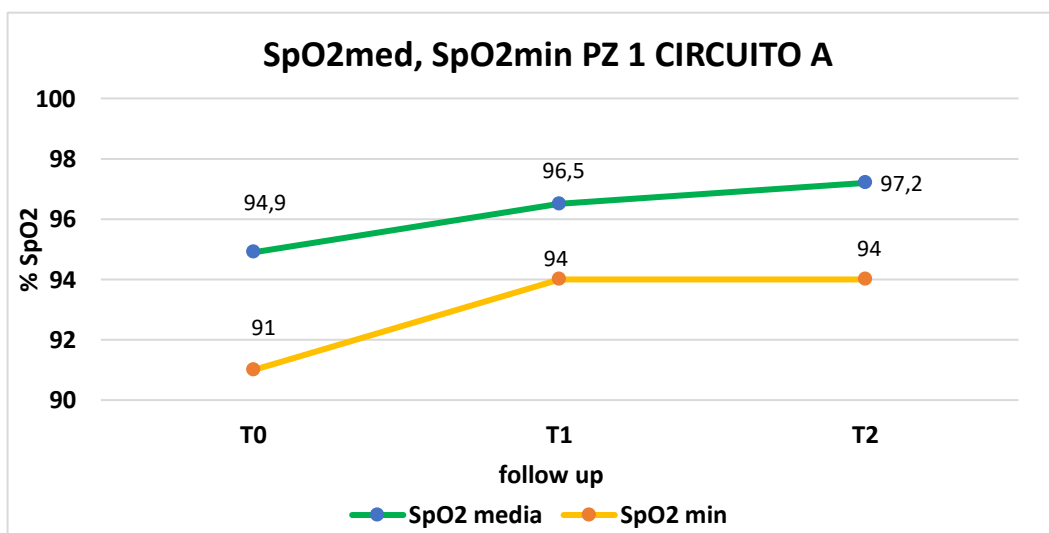


Fig.13:SpO<sub>2</sub> min SpO<sub>2</sub> media PZ 1 relative ad un circuito

## 5.2 Obiettivo dello studio

Indagare in che modo l'esercizio fisico aerobico di tipo HIIT, può sostituire le ACT tradizionali, garantendo stabilità clinica in un campione specifico di pazienti FC che sostituiscono la seconda seduta di disostruzione giornaliera con ExACT.

### 5.3 Popolazione

In questo studio sono stati arruolati 8 pazienti che rispettavano i criteri di inclusione ed esclusione; l'assegnazione ai gruppi è stata random.

Nello specifico, i pazienti che rientravano nei criteri definiti e che giungevano in visita al centro sono stati così randomizzati:

- il primo, il terzo, il quinto e il settimo paziente in ordine di arrivo sono stati assegnati al GS
- il secondo, il quarto, il sesto e l'ottavo paziente in ordine di arrivo sono stati assegnati al GC

	GS	GC
<b>SESSO F(M)</b>	2(2)	3(1)
<b>ETÀ</b>	24	39
<b>FEV1 (%)</b>	106%	103%
<b>SpO<sub>2</sub> media notturna(%)</b>	96,4%	95,8%

Fig.14: Caratteristiche GC, GS

### 5.4 Criteri di inclusione

1. diagnosi certa di FC
2. età > 18 anni
3. pazienti che abitualmente eseguono 2 sedute di ACT al giorno
4. condizione clinica stabile da almeno 3 mesi prima dell'avvio dello studio
5. in terapia con modulatore Kaftrio da almeno 1 anno
6. FEV1  $\geq$  al 80% del predetto
7. Quantità di espettorato < di 15cc al giorno
8. Pazienti dotati di tele-monitoraggio

## 5.5 Criteri di esclusione

1. Pazienti arruolati in altri studi clinici
2. Pazienti con deficit cognitivi

## 5.6 Materiali e metodi

I pazienti arruolati nello studio sono stati valutati a:

- T<sub>0</sub>: All'inizio dello studio o al massimo 7 giorni prima
- T<sub>1</sub>: 4 settimane
- T<sub>2</sub>: 12 settimane

Utilizzando le seguenti misure di outcome:

a T<sub>0</sub>:

- FEV<sub>1</sub>, FVC
- 6MWT + Scala di BORG
- The Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R)
- SpO<sub>2</sub> Notturna

a T<sub>1</sub>:

- FEV<sub>1</sub>, FVC
- SpO<sub>2</sub> Notturna

a T<sub>2</sub>:

- FEV<sub>1</sub>, FVC
- 6MWT + BORG
- CFQ-R
- SpO<sub>2</sub> Notturna

Per monitorare la funzionalità polmonare dei pazienti arruolati sono stati scelti i parametri FEV<sub>1</sub> e FVC in quanto riproducibili e utili indicatori della progressione della malattia in soggetti affetti da patologie polmonari ostruttive. [35]

Il CFQ-R è un questionario autosomministrato sulla qualità di vita ed è specifico per la patologia. [36]

Il 6MWT è un indicatore che permette di valutare in che modo un intervento sia stato in

grado di modificare la capacità di esercizio di un soggetto con patologia respiratoria di grado moderato o severo. [14]

La registrazione dell'ossimetria notturna è stata scelta come misura di outcome, in quanto le desaturazioni notturne sono comuni nei soggetti FC, spesso collegate all'ipertensione polmonare e ad una ridotta qualità del sonno. [37]

Inoltre l'ipossiemia notturna spesso precede l'ipossiemia diurna, raggiungendo livelli desaturazione maggiori rispetto a quelli verificabili durante l'attività fisica. [38]

Per monitorare l'aderenza all' ExACT è stato consegnato ai pazienti del GS un diario riabilitativo, dove sono stati educati a riportare la pratica o meno di ExACT o ACT tradizionali.

## DIARIO RIABILITATIVO

**NOME:**.....

**Istruzioni d'uso**

Scrivere in ogni giorno :

- **ExACT** (esercizio fisico come tecnica di air clearance): quando si pratica l' ExACT come seconda seduta di disostruzione giornaliera
- **ACT**: quando **non** si pratica l'EXACT ma si praticano altre tecniche di disostruzione come seconda seduta di disostruzione giornaliera
- **NO**: quando si salta la seconda seduta di disostruzione (non viene praticata né ExACT né ACT come seconda seduta di disostruzione giornaliera)

Lunedì	Martedì	Mercoledì	Giovedì	Venerdì	Sabato	Domenica
Lunedì	Martedì	Mercoledì	Giovedì	Venerdì	Sabato	Domenica
Lunedì	Martedì	Mercoledì	Giovedì	Venerdì	Sabato	Domenica
Lunedì	Martedì	Mercoledì	Giovedì	Venerdì	Sabato	Domenica

**Fig.15:** Diario riabilitativo



## CAPITOLO 6: RISULTATI

Per quanto riguarda la funzionalità polmonare, i pazienti (PZ) del GS mostrano stabilità per il parametro FEV<sub>1</sub> a T<sub>1</sub>, mentre a T<sub>2</sub> si ha un lieve decremento del -2%(min -5%; max +2%).

Parallelamente nel GC si evidenzia a T<sub>1</sub> un incremento del FEV<sub>1</sub> pari al +3%(min -2%; max +9%), che si riduce lievemente a T<sub>2</sub> (+1%, min -1%; max +5%).

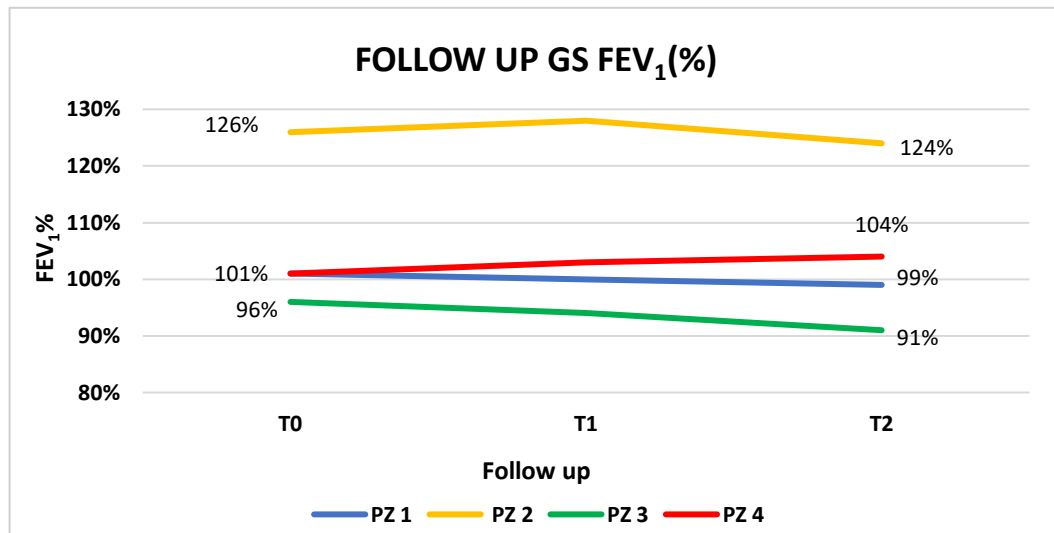


Fig.16: Andamento FEV<sub>1</sub> PZ del GS

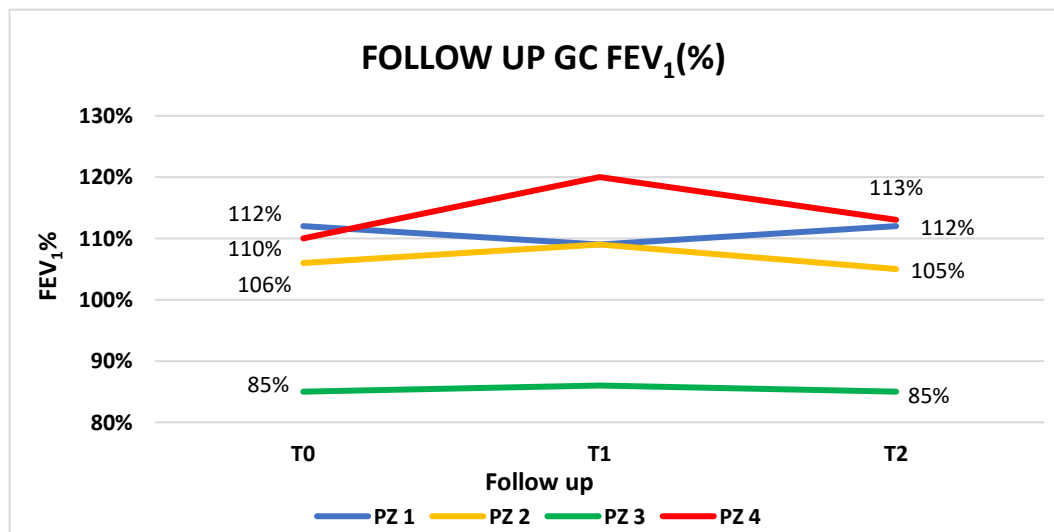


Fig.17: Andamento FEV<sub>1</sub> PZ del GC

Per quanto riguarda il parametro FVC nel GS si evidenzia un incremento a T<sub>1</sub> pari al +1%(min -2%;max +2%), questo incremento si conferma anche a T<sub>2</sub>.

Nel GC a T<sub>1</sub> si ha un incremento del FVC pari al +4%(min +1%; max +7%), questo incremento diminuisce a T<sub>2</sub> +2%(min 0%;max +4%).

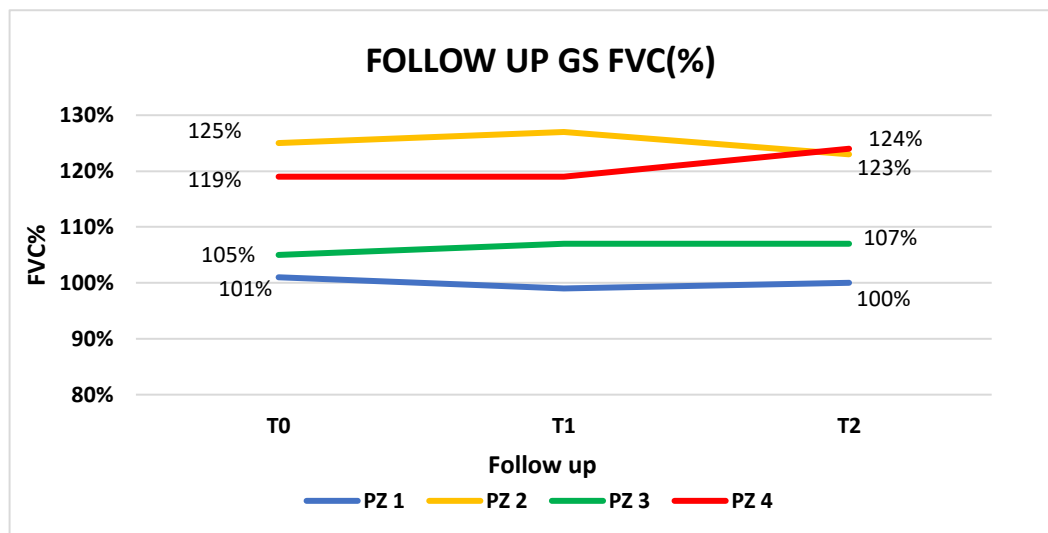


Fig.18: Andamento FVC PZ del GS

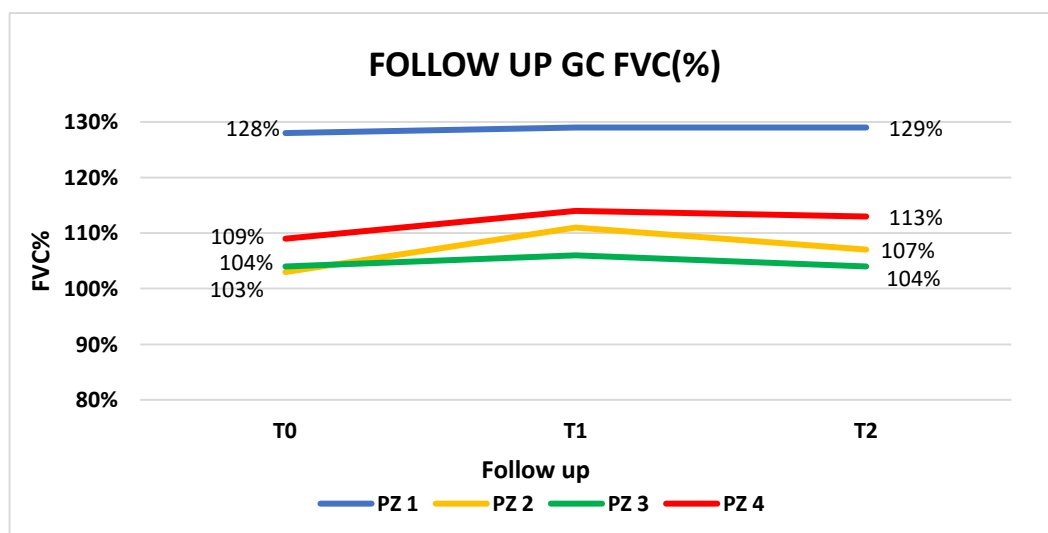
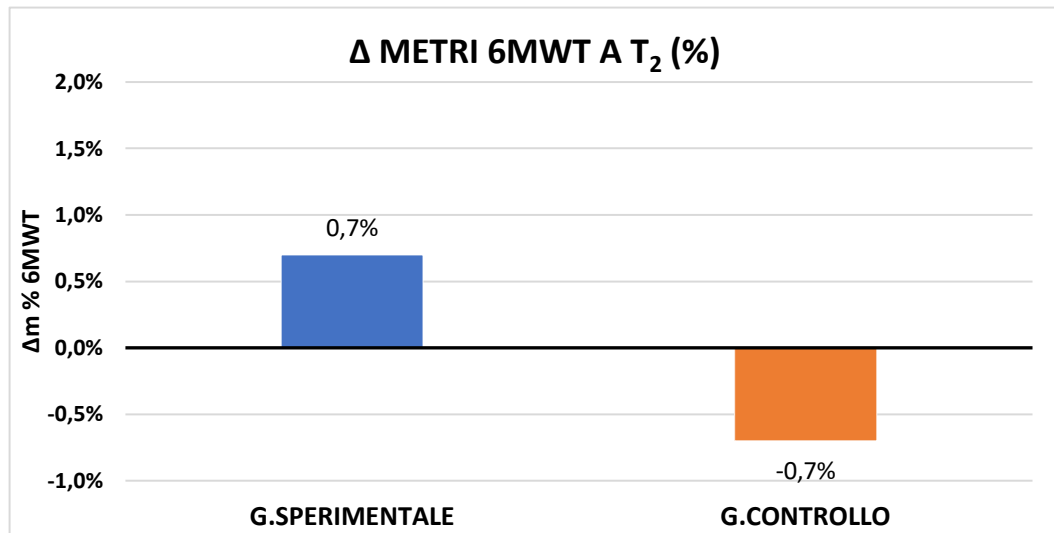


Fig.19: Andamento FVC PZ del GC

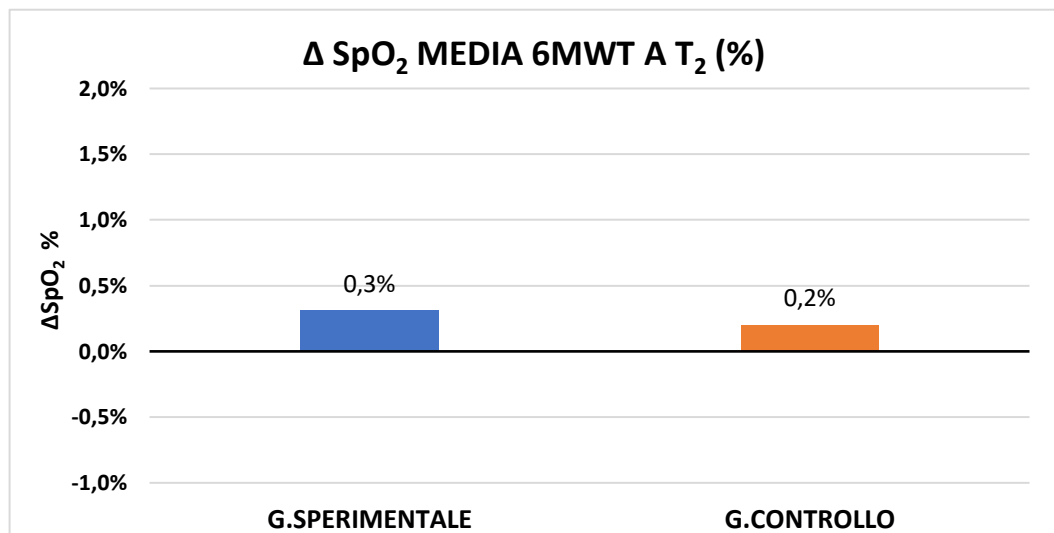
Per quanto riguarda l'analisi dei dati al 6MWT è emerso nel GS un aumento del +0,7%(min -0,4%; max +2,2%) dei metri effettuati rispetto al basale a T<sub>2</sub>.

Nel GC invece si registra una diminuzione dei metri percorsi pari al -0,7%(min -5,6%; max +1,5%).



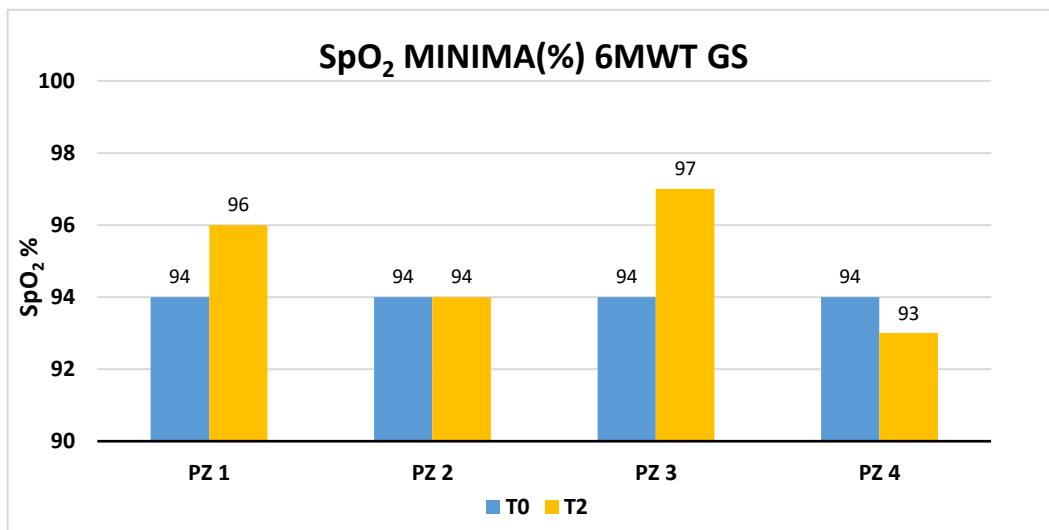
**Fig.20:** Variazione % dei metri percorsi durante il 6MWT

La SpO<sub>2</sub>media durante lo svolgimento del test è lievemente aumentata in entrambi i gruppi: GS +0,3%(min -0,4%; max +1%), GC +0,2%(min -0,6%;max +0,8%).

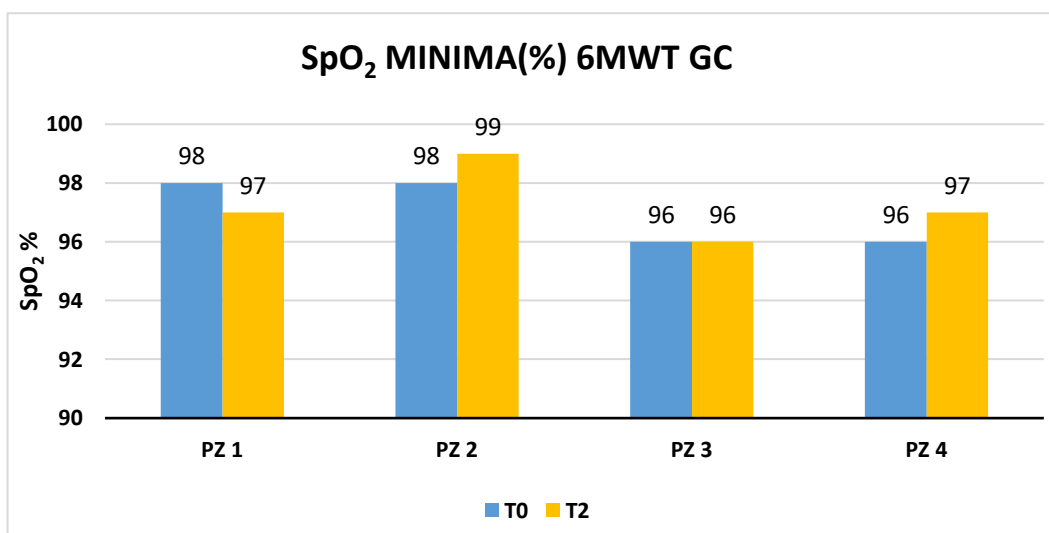


**Fig.21:** Variazione % della SpO<sub>2</sub> med durante il 6MWT

Nella registrazione SpO<sub>2</sub>minima raggiunta durante il 6MWT si evidenzia un miglioramento medio nel GS del +1%(min -1%; max +3%), nel GC si osserva una stabilità per questa misura di outcome.

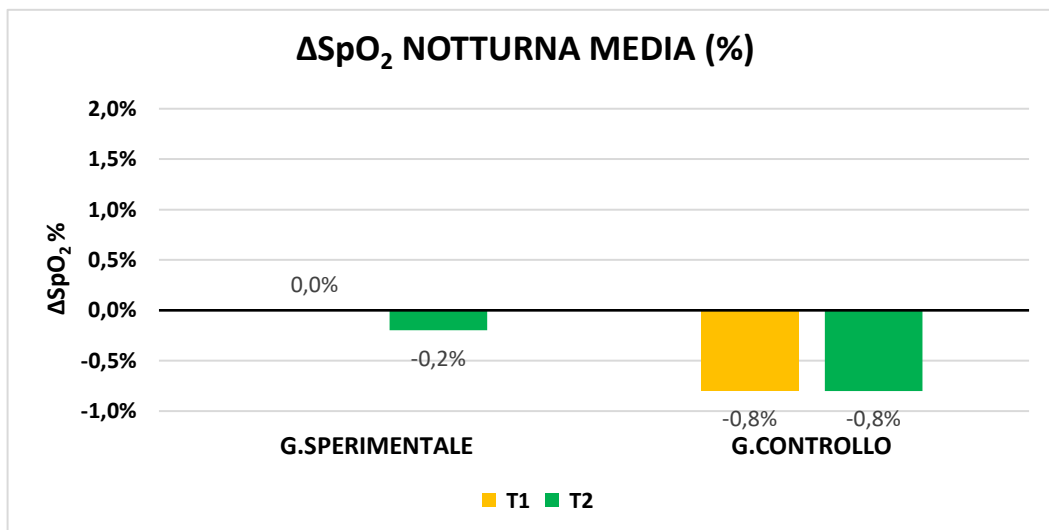


**Fig.22:** Andamento SpO<sub>2</sub> durante il 6MWT PZ del GS



**Fig.23:** Andamento SpO<sub>2</sub> durante il 6MWT PZ del GC

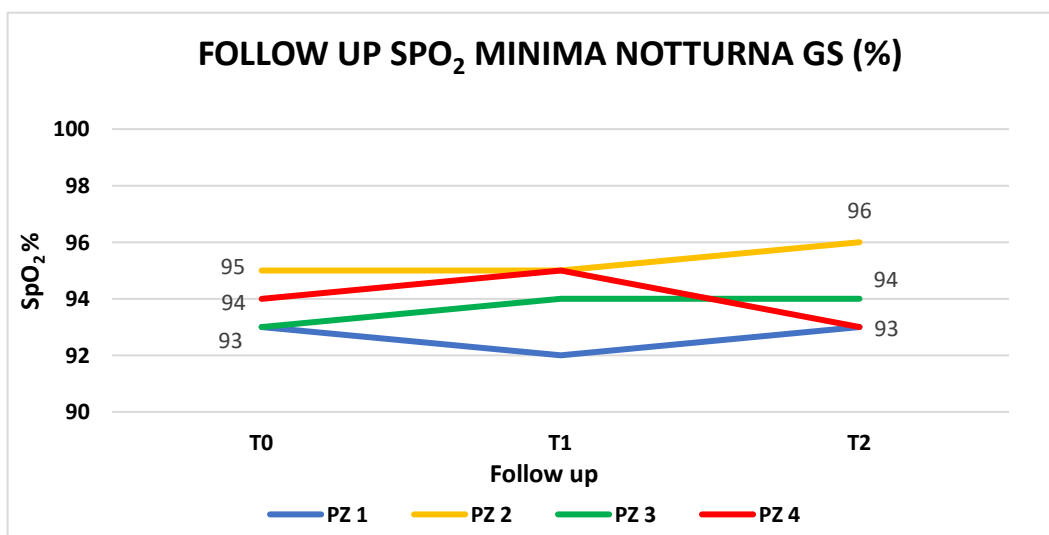
Dalla registrazione della saturimetria notturna avvenuta si evince stabilità della SpO<sub>2</sub>media nel GS a T<sub>1</sub> e lieve calo a T<sub>2</sub> -0,2%(min -1,1%; max +0,4%). Nel GC si ha invece un lieve calo a T<sub>1</sub> (-0,8%, min -1,2%; max-0,3%) che si conferma anche a T<sub>2</sub>.



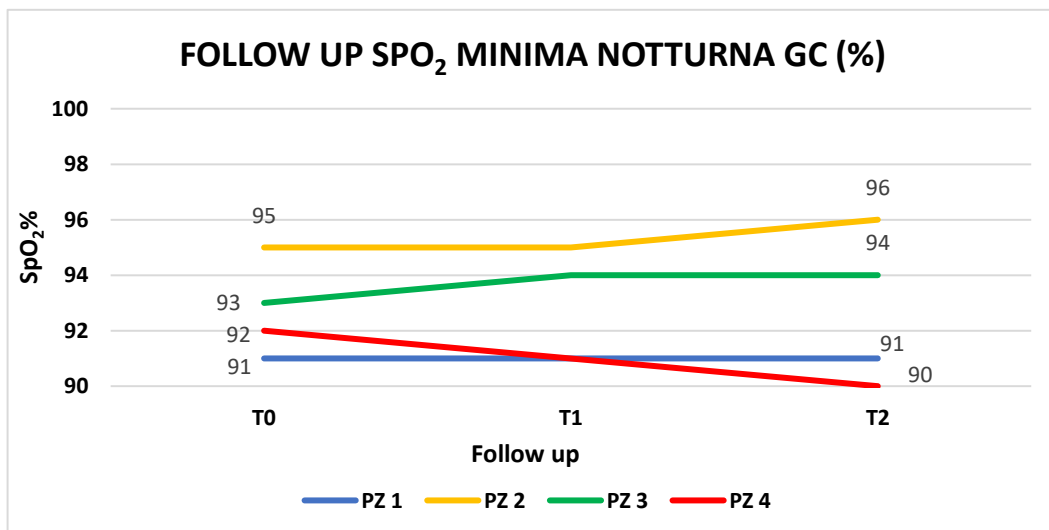
**Fig.24:** Variazione % della SpO<sub>2</sub> med durante la notturna

Spostando l'attenzione sulla rilevazione della SpO<sub>2</sub>min durante la registrazione notturna si evidenzia nel GS un incremento del +0,3%(min -1,1%; max +1,1%) a T<sub>1</sub> che si conferma anche al T<sub>2</sub> (+0,5%, min 0%; max +1,1%).

Nel GC invece si osserva a T<sub>1</sub> una diminuzione del -0,3%(min -1,1%; max 0%), che permane anche a T<sub>2</sub> e pari a 0,5%(min -2,2%; max +1%).



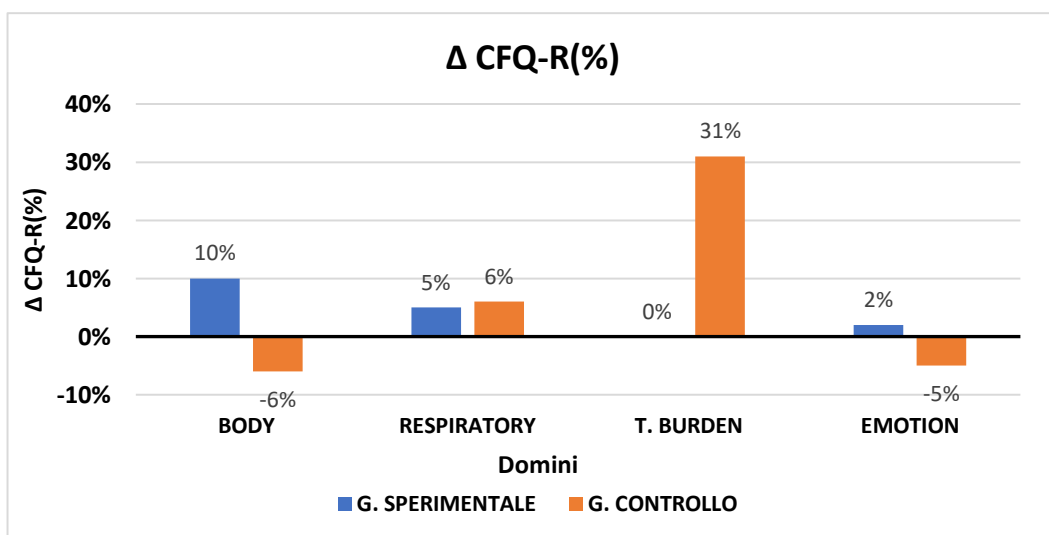
**Fig.25:** Andamento SpO<sub>2</sub> min durante la notturna PZ del GS



**Fig.26:** Andamento SpO<sub>2</sub> min durante la notturna PZ del GC

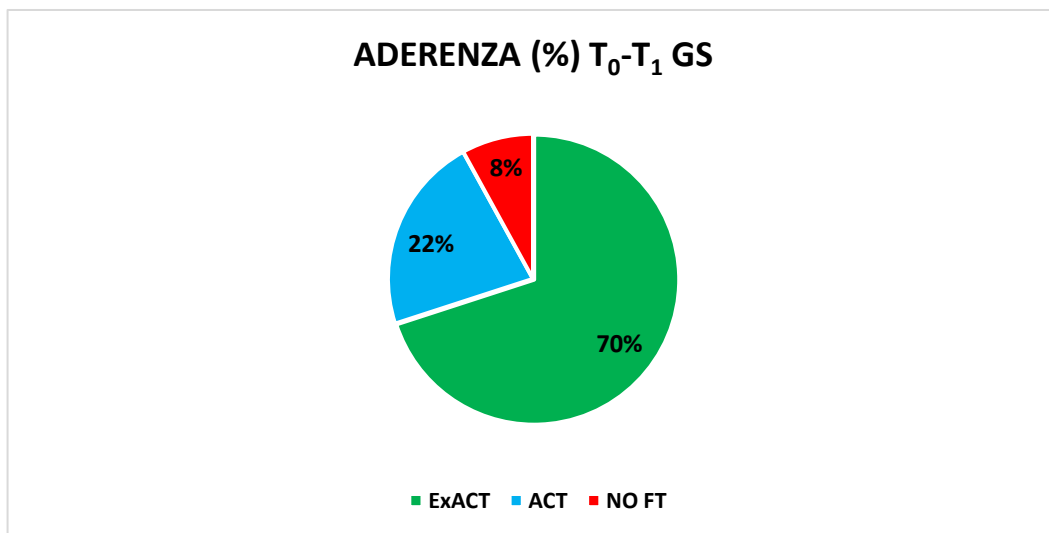
Dal calcolo del CFQ-R è emerso:

- nel dominio “body” un incremento del +10%(min 0%; max 40%) nel GS mentre nel GC una diminuzione del -6%(min -25%; max +25%)
- nel dominio “respiratory” si evidenzia un incremento simile in entrambi i gruppi: GS +5%(min -6%; max +14%), GC+6%(min 0%; max +12%)
- nel dominio treatment burden (t.burden) invece non si osservano variazioni nel GS mentre vi è un aumento nel GC del +31%(min 0%;max 67%)
- nel dominio “emotion” si evidenzia in GS un incremento del +2%(min -8%; max +8%)e in GC una diminuzione del -6%(min -10%;max +8%).



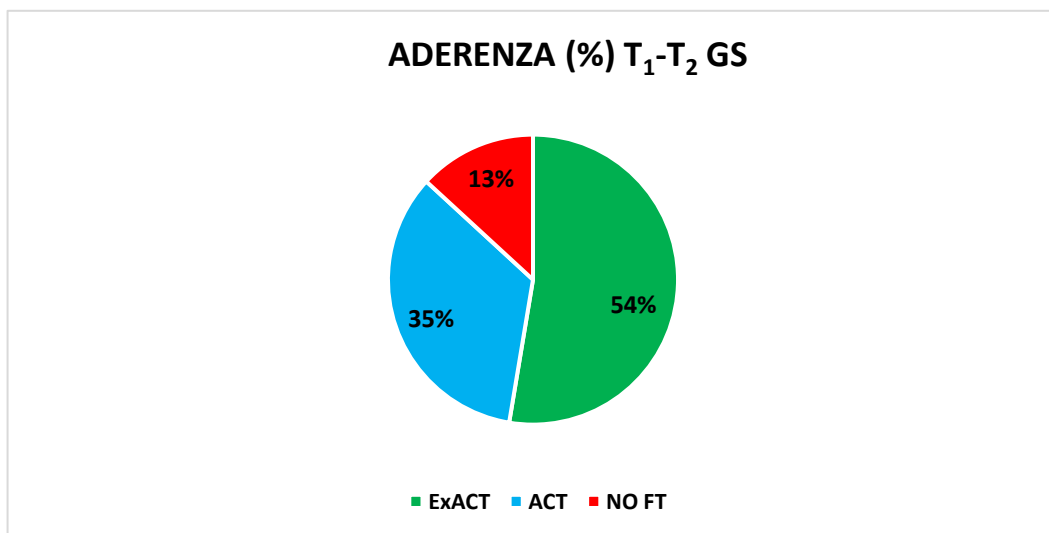
**Fig.27:** Variazione % del CFQR nei domini body, respiratory, t. burden, emotion

Dai diari riabilitativi consegnati dai pazienti si osserva che nel periodo compreso tra T<sub>0</sub> e T<sub>1</sub> i pazienti del GS mostrano, un'aderenza all'ExACT pari al 70%(min 43%; max 89%); le ACT tradizionali sono state svolte con una percentuale del 22%(min 7%;max 57%) come seconda seduta di clearance bronchiale al posto di ExACT. La seconda seduta di clearance bronchiale è stata omessa con una percentuale del 8%(min 0%; max 28%).



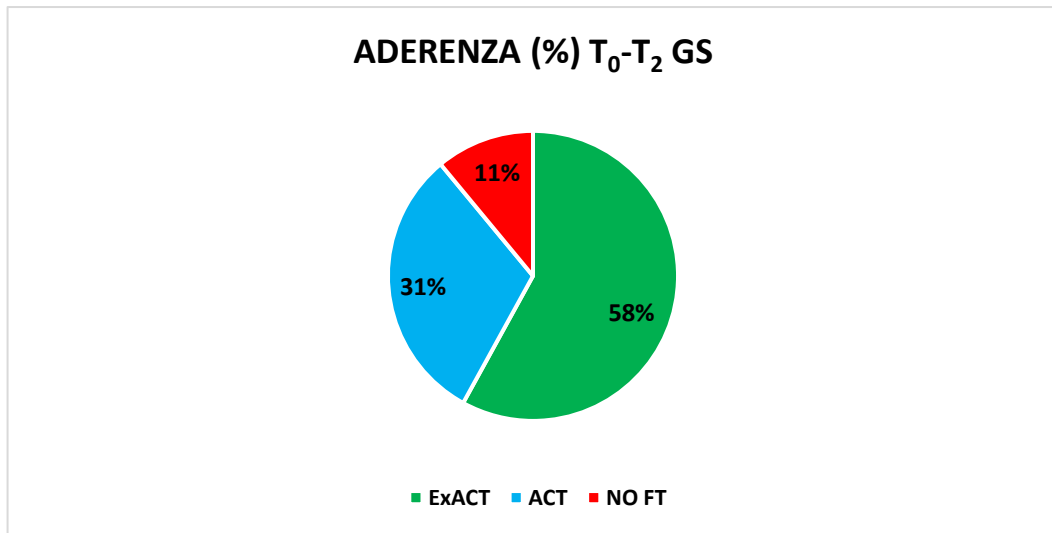
**Fig.28:** Aderenza % a ExACT e alle ACT tradizionali nel periodo compreso tra T<sub>0</sub> e T<sub>1</sub>

Nel periodo compreso tra T<sub>1</sub> e T<sub>2</sub> i pazienti del GS mostrano un'aderenza al ExACT pari al 54%(min 36%; max 77%), mentre le ACT tradizionali sono state svolte con una percentuale del 35%(min 13%; max 64%)come seconda seduta di clearance bronchiale al posto di ExACT. La seconda seduta di clearance bronchiale è stata omessa con una percentuale del 13%(min 0%; max 34%).



**Fig.29:** Aderenza % a ExACT e alle ACT tradizionali nel periodo compreso tra T<sub>1</sub> e T<sub>2</sub>

Complessivamente in tutto il periodo dello studio i pazienti del GS mostrano un'aderenza all' ExACT pari al 58%(38%;75%); le ACT tradizionali come seconda seduta di clearance bronchiale al posto di ExACT sono state svolte con una percentuale del 31%(11%;62%). La seconda seduta di clearance bronchiale è stata saltata con una percentuale del 11%(0%;32%).



**Fig.30:** Aderenza % a ExACT e alle ACT tradizionali in tutto il periodo dello studio



## CAPITOLO 7: DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

L'intervento proposto è stato ben accolto da tutti i pazienti del GS. Questo perché oltre ad un beneficio clinico, come l'aumento del numero di metri durante il 6MWT (+0,7%,min -0,4%; max +2,2%) associato ad un aumento della SpO<sub>2</sub> media (+0,3%,min -0,4%; max +1%), i pazienti hanno mostrato gradimento nel sostituire, in parte, l'ACT con ExACT. L'adattamento dell'ExACT alle loro capacità di resistenza allo sforzo e alle loro preferenze nella tipologia di esercizio previsto dal circuito è stato particolarmente apprezzato.

Il GC non ha mostrato lo stesso tipo di miglioramento nella capacità di esercizio; infatti al 6MWT si è ridotta la quantità di metri percorsa al basale; nonostante questo, nel GC si è registrata una maggiore stabilità del FEV<sub>1</sub> nel tempo rispetto al GS. Questa differenza è però minima; questo ci porta a dedurre favorevolmente che la pratica dell'ExACT nel campione definito dallo studio è sicura e non compromette la stabilità clinica.

L'andamento della SpO<sub>2</sub> media notturna a T<sub>2</sub> è simile in entrambi i gruppi in cui si registra un lieve calo rispetto al basale; questo a dimostrazione che minime differenze cliniche sono sovrapponibili in entrambi i gruppi a prescindere dall'intervento proposto. La patologia in sé, infatti, predispone i pazienti, anche in terapia con modulatori del CFTR, a variazioni dell'andamento clinico che possono esprimersi attraverso diverse misure di outcome.

Dalla compilazione del CFQ-R è emerso come lo svolgimento di esercizio fisico quotidiano e personalizzato ha permesso un miglioramento del dominio "body" che indaga la percezione della propria immagine corporea: il paziente del GS che mostrava al basale un punteggio pari a 55/100 ha riferito al T<sub>2</sub> una valutazione di 77/100. Tutti gli altri pazienti del GS riferivano al basale già una valutazione massima che però si è mantenuta invariata al T<sub>2</sub>. Questo non si è verificato invece nel GC in cui alla fine del periodo di studio si osserva un peggioramento per questo dominio.

Questo andamento in negativo nel GC può essere ricondotto alla possibile riduzione nello svolgimento di attività fisica nei pazienti che iniziano ad assumere i farmaci modulatori del CFTR; l'assunzione di questi farmaci infatti permette un maggior assorbimento dei nutrienti, che, associato ad una riduzione di attività fisica praticata, determina un incremento del BMI con superamento del cut-off di normopeso.

I pazienti che assumono i farmaci modulatori tendono a ridurre la pratica di esercizio fisico consigliata in quanto percepiscono un miglioramento dello stato di salute. Questi preferiscono così dedicare il tempo ad altre attività personali o ad impegni lavorativi o scolastici, a cui prima, per motivi di salute, non erano in grado di partecipare a discapito spesso dello svolgimento dell'esercizio fisico.

Il 3° paziente infatti passa da una valutazione a T<sub>0</sub> di 89/100 ad una valutazione a T<sub>2</sub> di 67/100, il 4° paziente invece passa da 100/100 a T<sub>0</sub> a 77/100 a T<sub>2</sub>.

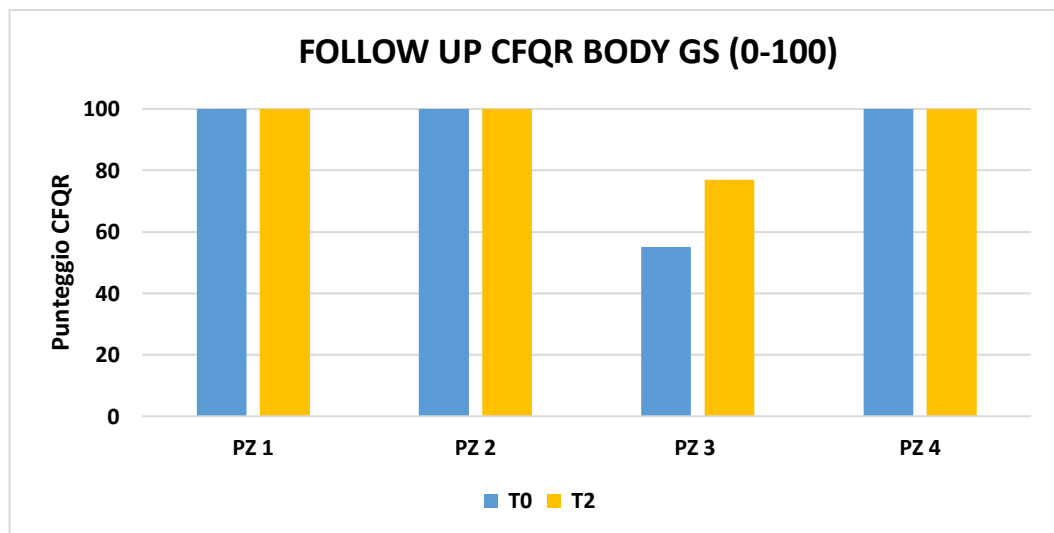


Fig.31: Andamento dominio body del CFQR PZ del GS

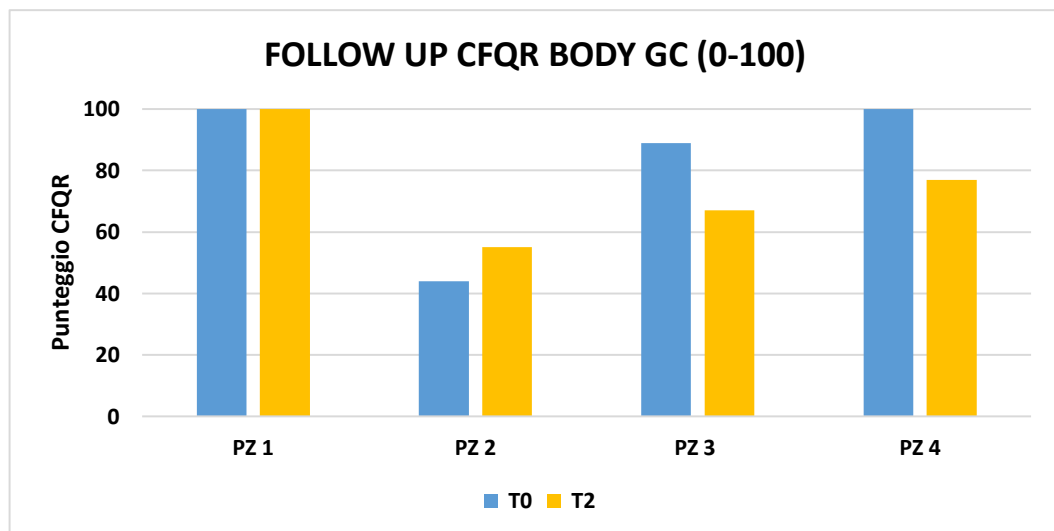


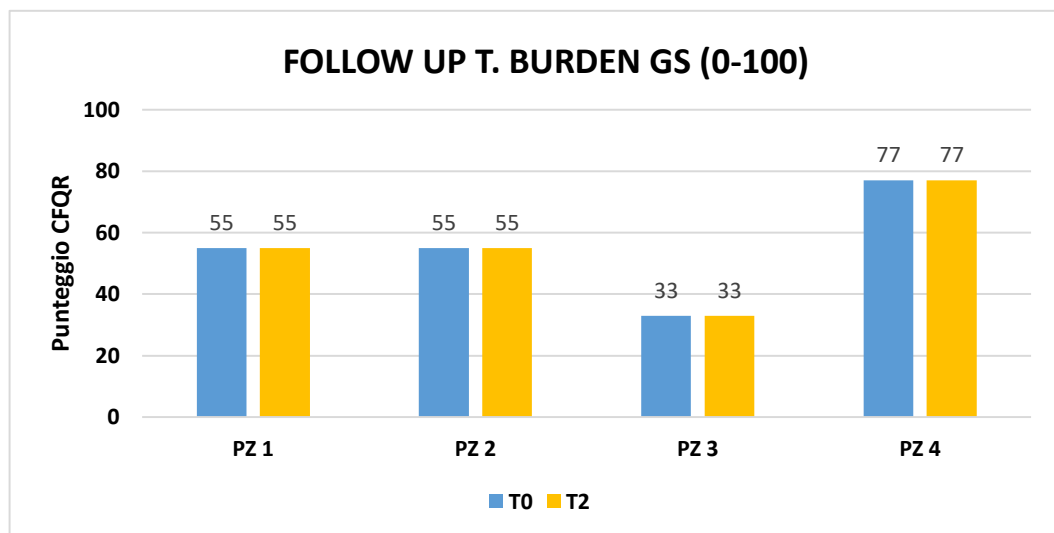
Fig.32: Andamento dominio body del CFQR PZ del GC

Anche per il dominio del CFQR denominato “ treatment burden” si possono ribadire le precedenti affermazioni: i pazienti che iniziano la terapia con i modulatori del CFTR,

percepando un miglioramento clinico, tendono a dedicare meno tempo alla routine terapeutica giornaliera dedicandosi ad altre attività personali, riducendo quindi il tempo dedicato alla fisioterapia respiratoria e alla pratica di esercizio fisico raccomandato.

E' forse per questo motivo che, dal momento che non è stata monitorata l'aderenza all'attività fisica abitualmente svolta nel GC, questo abbia registrato nel dominio del CFQR "treatment burden" un miglioramento del +31% (min 0%; max 67%).

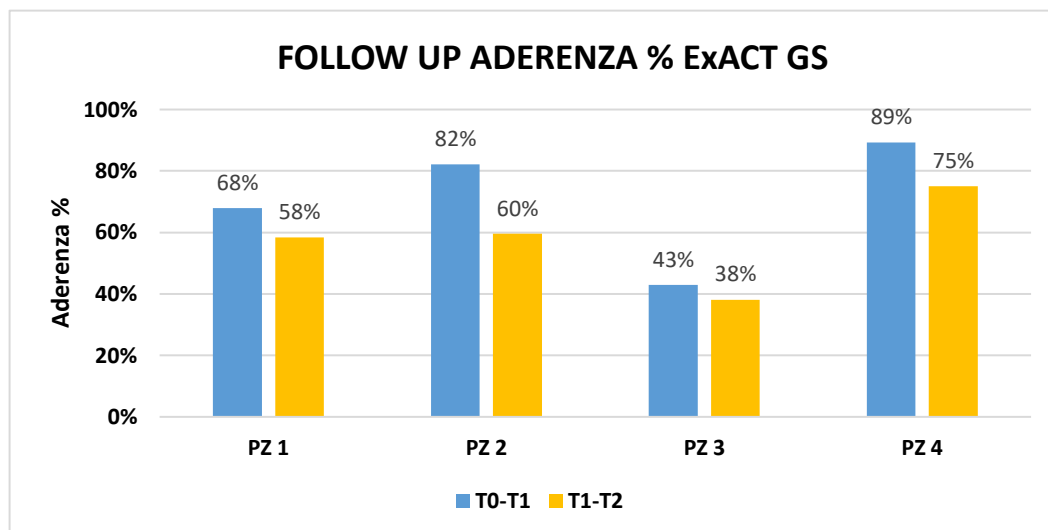
Nel GS invece emerge stabilità per questo dominio. Infatti L'ExACT, svolto al posto dell'ACT classica, non ha inficiato un cambiamento negativo sul carico terapeutico, garantendo comunque ai pazienti lo svolgimento di circa 150 min/settimana di esercizio fisico ad un intensità pari al 75% della  $f_{cMAX}$  teorica.



**Fig.33:** Andamento dominio t. burden del CFQR PZ del GS

Per quanto riguarda l'aderenza alla pratica dell'intervento oggetto di questa tesi, si registrano buoni valori seppur subottimali. Nello specifico questa è stata del 70% nel periodo compreso tra  $T_0$  e  $T_1$  per ridursi considerevolmente tra  $T_1$  e  $T_2$  (54%).

Nelle patologie croniche è frequente osservare questo trend di aderenza nel medio e lungo termine. [39,40]



**Fig.34:** Andamento aderenza PZ del GS

Sicuramente è importante sottolineare come i dati sull'aderenza del GS sono stati ottenuti dal diario riabilitativo compilato dal paziente stesso, quindi probabilmente non esenti da errori di compilazione. Sarebbe interessante in futuro monitorare l'aderenza tramite l'utilizzo di dispositivi ad hoc.

Una criticità che emerge dall'analisi dei dati è il non aver fornito ai pazienti del GC un diario riabilitativo su cui annotare l'aderenza giornaliera alle ACT tradizionali, per poter confrontare tra i due gruppi quale proposta di trattamento forniva una maggior aderenza.

Dal colloquio finale con i pazienti del GS è emerso comunque gradimento nello svolgere ExACT come tecnica di clearance bronchiale, alternato allo svolgimento delle ACT tradizionali.

È stato riferito dai pazienti del GS che la quantità di espettorato giornaliero è rimasta invariata rispetto al periodo precedente allo studio, ossia quando essi praticavano quotidianamente 2 sedute di ACT classiche al giorno. In studi futuri potrebbe essere interessante un'indagine microbiologica dell'espettorato ad inizio e fine progetto per determinare se le secrezioni mobilizzate alla fine risultino più profonde rispetto al basale, attraverso l'indagine dei neutrofili. [41]

I pazienti del GS hanno riferito anche una percezione di maggior benessere fisico e una miglior tolleranza allo sforzo dopo il periodo dello studio.

A tre mesi non sono state registrate riacutizzazioni polmonari né nel GS né nel GC.

Alla luce dei risultati ottenuti è possibile affermare che l'intervento proposto da questo studio pilota di non inferiorità si è mostrato sicuro ed efficace, al pari delle cure tradizionali, nel garantire stabilità clinica ai pazienti arruolati.

I risultati ottenuti dovrebbero incentivare lo svolgimento di studi futuri rivolti ad un campione più numeroso.

Importante è monitorare l'aderenza all'esercizio fisico anche nel GC in modo da poter interpretare i dati in maniera più affidabile ed oggettiva.

Sarebbe interessante anche provare ad estendere questa proposta di trattamento a pazienti FC con altre caratteristiche cliniche, poiché ExACT si è dimostrato ben tollerato, piacevole ed economico.

## BIBLIOGRAFIA

- [1] Anastasi, G., Cannas, M., Cavaletti, G., Cinti, S., Cremona, O., D'Agata, V., ... & Zecchi, S. (2019). Trattato di Anatomia Umana sistematica e funzionale—Quinta Edizione Volume 1. Tegumento-Sistema locomotore-Sistema circolatorio-Organismi linfoidi ed Emopoietici.
- [2] Colombini, B., Perego, C., & Rufini, S. (2017). Fisiologia umana: un approccio integrato. *Human physiology*.
- [3] Bösch, D., & Criée, C. P. (2011). *Prove di funzionalità respiratoria: realizzazione, interpretazione, referti*. Springer Science & Business Media.
- [4] Eusebi, V., Faa, G., Franco, V., Maiorano, E., Palombini, L., Papotti, M., ... & Tallini, G. (2010). Robbins e Cotran: Le basi patologiche delle malattie.
- [5] [www.fibrosicisticaricerca.it](http://www.fibrosicisticaricerca.it)
- [6] Scotet, V., L'hostis, C., & Férec, C. (2020). The changing epidemiology of cystic fibrosis: incidence, survival and impact of the CFTR gene discovery. *Genes*, *11*(6), 589.
- [7] Mishra, A., Greaves, R., & Massie, J. (2007). The limitations of sweat electrolyte reference intervals for the diagnosis of cystic fibrosis: a systematic review. *Clinical Biochemist Reviews*, *28*(2), 60.
- [8] Scotet, V., L'hostis, C., & Férec, C. (2020). The changing epidemiology of cystic fibrosis: incidence, survival and impact of the CFTR gene discovery. *Genes*, *11*(6), 589.
- [9] UK Cystic Fibrosis Registry. (2020). UK Cystic Fibrosis Registry Annual Data Report 2019.
- [10] Fibrosi cistica Di Beryl J. Rosenstein , MD, Johns Hopkins University School of Medicine
- [11] de Neumonología, C. N., de Nutrición, C. N., de Gastroenterología, C. N., & de Kinesiología, G. D. T. (2021). Guideline for the diagnosis and treatment of patients with cystic fibrosis. Update. *Archivos argentinos de pediatría*, *119*(1), s17-s35.

- [12] Kapouni, N., Moustaki, M., Douros, K., & Loukou, I. (2023). Efficacy and safety of elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in the treatment of cystic fibrosis: a systematic review. *Children*, *10*(3), 554.
- [13] Athanazio, R. A., Silva, L. V. R. F. D., Vergara, A. A., Ribeiro, A. F., Riedi, C. A., Procianoy, E. D. F. A., ... & Melo, S. F. D. O. (2017). Brazilian guidelines for the diagnosis and treatment of cystic fibrosis. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, *43*, 219-245.
- [14] Lazzeri, M., Brivio, A., Carlucci, A., & Piaggi, G. (2014). Il ricondizionamento all'esercizio fisico del paziente con patologia respiratoria. *Milano: Edra LSWR*.
- [15] Belli, S., Prince, I., Savio, G., Paracchini, E., Cattaneo, D., Bianchi, M., ... & Balbi, B. (2021). Airway clearance techniques: the right choice for the right patient. *Frontiers in medicine*, *8*, 544826.
- [16] Wilson, L. M., Morrison, L., & Robinson, K. A. (2019). Airway clearance techniques for cystic fibrosis: an overview of Cochrane systematic reviews. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (1).
- [17] Wong, C., Sullivan, C., & Jayaram, L. (2018). ELTGOL airway clearance in bronchiectasis: laying the bricks of evidence. *European Respiratory Journal*, *51*(1).
- [18] della Salute, M. (2022). Linee di indirizzo sull'attività fisica. Revisione delle raccomandazioni per le differenti fasce d'età e situazioni fisiologiche e nuove raccomandazioni per specifiche patologie.
- [19] Neunhäuserer, D., Reich, B., Mayr, B., Kaiser, B., Lamprecht, B., Niederseer, D., ... & Niebauer, J. (2021). Impact of exercise training and supplemental oxygen on submaximal exercise performance in patients with COPD. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, *31*(3), 710-719.
- [20] Li, X., Yu, R., Wang, P., Wang, A., & Huang, H. (2021). Effects of exercise training on cardiopulmonary function and quality of life in elderly patients with pulmonary fibrosis: a meta-analysis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *18*(14), 7643.

- [21] Milanović, Z., Sporiš, G., & Weston, M. (2015). Effectiveness of high-intensity interval training (HIT) and continuous endurance training for VO<sub>2</sub>max improvements: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. *Sports medicine*, 45, 1469-1481.
- [22] Cardarola, A., Paolucci, T., Izzo, P. C. R., Scibilia, G., Pinto, M., Bernetti, A., ... & Murgia, M. (2018). Linee guida, Buone Pratiche ed evidenze Scientifiche in medicina Fisica e Riabilitativa II Volume a cura di Valter Santilli. In *Linee Guida, Buone Pratiche ed evidenze Scientifiche in medicina fisica e riabilitativa, II Volume a cura di Valter Santilli-cap. 9 Paralisi del nervo faciale, cap. 17 Neoplasie, cap. 21 Patologie del piede del Bambino*. Centro Stampa Università..
- [23] García-Pérez-de-Sevilla, G., Yvert, T., Blanco, Á., Sosa Pedreschi, A. I., Thuissard, I. J., & Pérez-Ruiz, M. (2022, November). Effectiveness of Physical Exercise Interventions on Pulmonary Function and Physical Fitness in Children and Adults with Cystic Fibrosis: A Systematic Review with Meta-Analysis. In *Healthcare* (Vol. 10, No. 11, p. 2205). MDPI.
- [24] Wheatley, C. M., Wilkins, B. W., & Snyder, E. M. (2011). Exercise is medicine in cystic fibrosis. *Exercise and sport sciences reviews*, 39(3), 155-160.
- [25] Gruet, M., Saynor, Z. L., Urquhart, D. S., & Radtke, T. (2022). Rethinking physical exercise training in the modern era of cystic fibrosis: A step towards optimising short-term efficacy and long-term engagement. *Journal of Cystic Fibrosis*, 21(2), e83-e98..
- [26] Sawyer, A., Cavalheri, V., & Hill, K. (2020). Effects of high intensity interval training on exercise capacity in people with chronic pulmonary conditions: a narrative review. *BMC Sports Science, Medicine and Rehabilitation*, 12, 1-10..
- [27] Rowbotham, N. J., Smith, S., Leighton, P. A., Rayner, O. C., Gathercole, K., Elliott, Z. C., ... & Smyth, A. R. (2018). The top 10 research priorities in cystic fibrosis developed by a partnership between people with CF and healthcare providers. *Thorax*, 73(4), 388-390.
- [28] Wilson, L. M., Morrison, L., & Robinson, K. A. (2019). Airway clearance techniques for cystic fibrosis: an overview of Cochrane systematic reviews. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (1)..



- [29] Heinz, K. D., Walsh, A., Southern, K. W., Johnstone, Z., & Regan, K. H. (2022). Exercise versus airway clearance techniques for people with cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*,(6).
- [30] Dwyer, T. J., Alison, J. A., McKeough, Z. J., Daviskas, E., & Bye, P. T. (2011). Effects of exercise on respiratory flow and sputum properties in patients with cystic fibrosis. *Chest*, 139(4), 870-877
- [31] Dwyer, T. J., Zainuldin, R., Daviskas, E., Bye, P. T., & Alison, J. A. (2017). Effects of treadmill exercise versus Flutter® on respiratory flow and sputum properties in adults with cystic fibrosis: a randomised, controlled, cross-over trial. *BMC pulmonary medicine*, 17, 1-8.
- [32] Dwyer, T. J., Daviskas, E., Zainuldin, R., Verschuer, J., Eberl, S., Bye, P. T., & Alison, J. A. (2019). Effects of exercise and airway clearance (positive expiratory pressure) on mucus clearance in cystic fibrosis: a randomised crossover trial. *European Respiratory Journal*, 53(4).
- [33] Ward, N., Stiller, K., Holland, A. E., Bingham, J., Bishop, J., Button, B., ... & Wood, J. (2019). Exercise is commonly used as a substitute for traditional airway clearance techniques by adults with cystic fibrosis in Australia: a survey. *Journal of physiotherapy*, 65(1), 43-50.
- [34] Rowbotham, N. J., Smith, S. J., Davies, G., Daniels, T., Elliott, Z. C., Gathercole, K., ... & Smyth, A. R. (2020). Can exercise replace airway clearance techniques in cystic fibrosis? A survey of patients and healthcare professionals. *Journal of Cystic Fibrosis*, 19(4), e19-e24.
- [35] Szczesniak, R., Heltshe, S. L., Stanojevic, S., & Mayer-Hamblett, N. (2017). Use of FEV1 in cystic fibrosis epidemiologic studies and clinical trials: a statistical perspective for the clinical researcher. *Journal of Cystic Fibrosis*, 16(3), 318-326.
- [36] Habib, A. R. R., Manji, J., Wilcox, P. G., Javer, A. R., Buxton, J. A., & Quon, B. S. (2015). A systematic review of factors associated with health-related quality of life in adolescents and adults with cystic fibrosis. *Annals of the American Thoracic Society*, 12(3), 420-428.

- [37] Young, A. C., Wilson, J. W., Kotsimbos, T. C., & Naughton, M. T. (2011). The impact of nocturnal oxygen desaturation on quality of life in cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*, 10(2), 100-106.
- [38] Katz, E. S. (2014). Cystic fibrosis and sleep. *Clinics in chest medicine*, 35(3), 495-504.
- [39] Jones, M., Moffatt, F., Harvey, A., & Ryan, J. M. (2023). Interventions for improving adherence to airway clearance treatment and exercise in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (7).
- [40] Collado-Mateo, D., Lavín-Pérez, A. M., Peñacoba, C., Del Coso, J., Leyton-Román, M., Luque-Casado, A., ... & Amado-Alonso, D. (2021). Key factors associated with adherence to physical exercise in patients with chronic diseases and older adults: an umbrella review. *International journal of environmental research and public health*, 18(4), 2023.
- [41] Pignatti, P., Zanini, A., Cherubino, F., Moscato, G., & Spanevello, A. (2014). Espettorato indotto e patologie dell'apparato respiratorio. *Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio*, 29, 87-93.

## RINGRAZIAMENTI

*Ringrazio la mia relatrice la Prof.ssa Martina Bonifazi per la fiducia e la disponibilità che mi ha concesso.*

*Ringrazio la Dott.ssa Benedetta Fabrizzi e tutto il TEAM FC per avermi dato un grande aiuto nell'ultimo anno a realizzare questo progetto.*

*Ringrazio Arianna per l'infinità bontà e disponibilità, grazie perché insieme a Letizia e Leonardo siete un punto di riferimento e mi avete mostrato cosa significa mettere il cuore in quello che si fa.*

*Ringrazio mamma e babbo per avermi sempre supportato ma soprattutto sopportato in questi anni e per aver sempre condiviso e appoggiato le mie scelte anche se spesso folli.*

*Ringrazio nonna perché anche se ci vediamo per una manciata di minuti al giorno, riesci sempre a strapparmi un sorriso.*

*Ringrazio mia sorella Martina per essere stata sempre presente anche se distante, nell'aiutarmi ad affrontare qualsiasi tipo di difficoltà che mi si poneva di fronte.*

*Ringrazio mio fratello Alessio per essersi sorbita le mie uscite di matto e per tutti i momenti indelebili condivisi insieme a ricaricare le pile di fronte al mare o a bordo di "MATTANZA II", grazie di essere una spalla di vita e di pesca. Ringrazio Sabrina e Thomas, da tempo parte integrante di una famiglia allargata, siete davvero importanti.*

*Ringrazio gli amici e le amiche di una vita, quelli con cui ho condiviso un sacco di avventure ma anche disavventure, quelli che nell'ultimo periodo per una cosa o un'altra ho visto un po' meno, infinitamente grazie per che so con certezza che ci siete e ci sarete sempre.*

*Ringrazio tutto lo staff de "I TIGLI" perché anche se sono state due stagioni estive ricche di servizi duri e faticosi, è stato bello dividerle con voi.*

*Per ultimo ringrazio me stesso per aver avuto il coraggio di cambiare, di abbandonare ciò che non mi rappresentava per intraprendere una nuova strada. grazie perché in tutto ciò ho scoperto che la forza di volontà e la voglia di cambiare son due mezzi potentissimi.*