

## UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN MEDICINA E CHIRURGIA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE CARDIO-TORACO-VASCOLARI E SANITÀ PUBBLICA

UNITÀ OPERATIVA COMPLESSA DI CHIRURGIA TORACICA

Direttore: Prof. Federico Rea

TESI DI LAUREA

**Applicazione del protocollo ERAS: analisi prospettica nei pazienti sottoposti a resezione polmonare maggiore presso l'U.O.C di Chirurgia Toracica dell'Azienda Ospedale – Università Padova**

Relatore: Ch.mo Prof. Andrea Zuin

Correlatore: Dott. Stefano Dal Moro

Laureando: Antonio Taglialatela

ANNO ACCADEMICO 2021/2022







# INDICE

<b>ABSTRACT</b> .....	<b>1</b>
<b>RIASSUNTO</b> .....	<b>3</b>
<b>I. INTRODUZIONE</b> .....	<b>5</b>
<b>1.1 Cos'è l'ERAS</b> .....	<b>5</b>
<b>1.2 Breve storia dell'ERAS</b> .....	<b>5</b>
<b>1.3 Obiettivi dell'ERAS</b> .....	<b>7</b>
<b>1.4 Il Protocollo ERAS</b> .....	<b>8</b>
1.4.1 Fase pre-ricovero .....	9
1.4.1.1 Screening e gestione dell'anemia .....	9
1.4.1.2 Screening della malnutrizione .....	10
1.4.1.3 Interruzione dell'abitudine tabagica .....	10
1.4.1.4 Gestione della dipendenza da alcol .....	11
1.4.1.5 Immunonutrizione pre-operatoria.....	11
1.4.1.6 Carico di carboidrati.....	12
1.4.1.7 Digiuno pre-operatorio e ripresa dell'alimentazione .....	12
1.4.1.8 Profilassi del tromboembolismo venoso.....	13
1.4.2 Fase operatoria.....	14
1.4.2.1 Antibiotico profilassi .....	14
1.4.2.2 Preparazione della cute.....	15
1.4.2.3 Prevenzione dell'ipotermia intra-operatoria .....	16
1.4.2.4 Medicazione pre-anestesia.....	16
1.4.2.5 Ventilazione .....	17
1.4.2.6 Anestesia locoregionale e analgesia intra-operatoria.....	18
1.4.2.7 Prevenzione nausea e vomito post-operatorio (PONV).....	20
1.4.2.8 Riabilitazione polmonare e pre-riabilitazione .....	23
1.4.2.9 Chirurgia mini-invasiva.....	23
1.4.2.10 Gestione del drenaggio pleurico .....	24
1.4.2.11 Drenaggio del liquido pleurico .....	25
1.4.2.12 Il numero dei drenaggi toracici.....	26
1.4.3 Fase post-operatoria.....	26
1.4.3.1 Analgesia post-operatoria.....	26
1.4.3.2 Gestione del drenaggio toracico .....	28
1.4.3.3 Gestione peri-operatoria dei fluidi.....	28
1.4.3.4 Drenaggio urinario .....	29
1.4.3.5 Presa in carico riabilitativa .....	30
<b>II. SCOPO DELLO STUDIO</b> .....	<b>31</b>
<b>III. MATERIALE E METODI</b> .....	<b>33</b>
<b>3.1 Campione analizzato</b> .....	<b>33</b>
<b>3.2 Applicazione del protocollo ERAS</b> .....	<b>37</b>

3.3	Valutazione dell'impatto clinico.....	41
3.3.1	Schede di valutazione giornaliera durante il ricovero.....	41
3.3.2	Raggiungimento degli obiettivi fisioterapici .....	42
3.3.3	Analisi dell'andamento del telemonitoraggio .....	42
3.3.4	Barthel-Index e Barthel Dispnea Index .....	44
3.3.5	Questionario SF-36.....	46
3.4	Analisi statistica dei dati.....	48
<b>IV.</b>	<b>RISULTATI .....</b>	<b>49</b>
4.1	Anagrafica, anamnesi, diagnosi e trattamenti pre-operatori .....	49
4.2	Gestione pre-operatoria.....	50
4.3	Gestione anestesiológica intra-operatoria .....	51
4.4	Intervento chirurgico .....	53
4.5	Gestione post-operatoria.....	54
4.6	Valutazione del ricovero .....	55
4.7	Fisioterapia post-operatoria .....	56
4.8	Conclusione del ricovero.....	57
4.9	Telemonitoraggio.....	57
<b>V.</b>	<b>DISCUSSIONE .....</b>	<b>61</b>
<b>VI.</b>	<b>CONCLUSIONI .....</b>	<b>69</b>
	<b>BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>71</b>





## ABSTRACT

### Background

The growing interest in the optimization of patient management has led to the creation and implementation of protocols aimed at collecting the knowledge of the literature in order to create coherent and effective paths to be applied in the various surgical specialties. The ERAS (*Enhanced Recovery After Surgery*) protocol represents one of these programs and aims to accelerate patient recovery after surgery and improve clinical outcomes. A fundamental role of the protocol remains the integration and the collaboration between the various professional figures involved, as well as continuous monitoring of the patient along the phases of the protocol.

### Objectives

The purpose of the study conducted was to evaluate the impact that the application of the ERAS protocol has had on patients undergoing major lung resections at the U.O.C of Thoracic Surgery of the Hospital - University of Padua. In this sense, the quality of life of the patients included in the protocol before and after the surgery was described, underlining the benefits and any critical issues.

### Methods

The prospective analysis used data from patients who underwent major pulmonary resections between 01/01/2021 and 31/07/2022 who fulfilled the ERAS protocol inclusion criteria along the way. In order to evaluate the clinical impact of the protocol, various methods were used, including the administration of the SF-36 Questionnaire, daily evaluation forms during hospitalization, the Barthel Index and the Barthel Dyspnea Index, the achievement of psychiatric objectives and finally the evaluation of the progress of telemonitoring through the Fast Track Thoracic Surgery platform (<https://www.fasttrackthoracicsurgery.eu/>).

## **Results**

The sample obtained after the adoption of the inclusion criteria was made up of 31 patients, 15 males and 16 females, aged between 20 and 77 years. The surgeries to which the patients in the sample underwent - of which 16 lobectomies and 15 segmentectomies performed in most cases using the triportal VATS approach (81%) - were distributed homogeneously between the right lung (45%) and the left lung (55%). Pain, assessed by the VAS scale, showed a decreasing trend along the days of hospitalization, presenting as median the values 4, 3, 3, 2 respectively for Day 0, 1, 2 and 3. During post-operative physiotherapy, which started for the whole sample before 24 hours post-operative, the proposed objectives have been achieved by the patients very well.

## **Conclusions**

The study performed was able to confirm the results of the application of the ERAS protocol found in the literature, however it has showed several limitations. First, the restricted sample size, determined by selective inclusion criteria and drop-outs verified during the study due to conditions independent of the peri-operative pathway of the patients. A further limitation of the study is represented by the duration of observation, limited to the period between 01/01/2021 and 31/07/2022. Further studies comparing patients included in the protocol and patients excluded in order to analyze the contribution of individual personal, anamnestic, diagnostic and therapeutic characteristics on the patient's quality of life are required.

## RIASSUNTO

### **Introduzione**

Il crescente interesse verso l'ottimizzazione della gestione del malato, lungo tutto il percorso di cura, ha portato alla realizzazione e all'implementazione di protocolli atti a raccogliere le conoscenze della letteratura per poter creare percorsi coerenti ed efficaci da applicare nelle diverse specialità chirurgiche. Il protocollo ERAS (*Enhanced Recovery After Surgery*) rappresenta uno di questi programmi e si pone come obiettivo il recupero accelerato del paziente dopo un intervento chirurgico e il miglioramento dell'outcome clinico. Ruolo fondamentale del protocollo rimane l'integrazione e la collaborazione tra le diverse figure professionali coinvolte, nonché un continuo monitoraggio del paziente lungo le diverse fasi di cui è composto il protocollo stesso.

### **Scopo**

Lo scopo dello studio è stato quello di valutare l'impatto che l'applicazione del protocollo ERAS ha avuto nei pazienti sottoposti a resezioni polmonari maggiore presso l'U.O.C di Chirurgia Toracica dell'Azienda Ospedale – Università Padova. In tal senso si è descritta la qualità di vita dei pazienti inclusi nel protocollo prima e dopo l'intervento, sottolineando i benefici e le eventuali criticità.

### **Materiale e metodi**

L'analisi prospettica ha utilizzato i dati dei pazienti sottoposti a resezione polmonare maggiore tra il 01/01/2021 e il 31/07/2022 che hanno soddisfatto lungo tutto il percorso i criteri di inclusione del protocollo ERAS. Per poter valutare l'impatto clinico del protocollo sono state utilizzate diverse metodiche, tra cui la somministrazione del Questionario SF-36, schede di valutazione giornaliera durante il ricovero, il Barthel Index e il Barthel Dispnea Index, il raggiungimento degli obiettivi fisiatrici ed infine la valutazione dell'andamento del telemonitoraggio tramite la piattaforma Fast track Thoracic Surgery (<https://www.fasttrackthoracicsurgery.eu/>).

## **Risultati**

Il campione ottenuto in seguito all'adozione dei criteri di inclusione è stato composto da 31 pazienti, di cui 15 maschi e 16 femmine, di età compresa tra i 20 e i 77 anni. Gli interventi chirurgici alla quale sono stati sottoposti i pazienti del campione - di cui 16 lobectomie e 15 segmentectomie eseguite nella maggior parte dei casi tramite approccio VATS triportale (81%) - si sono distribuiti in maniera omogenea tra il polmone destro (45%) e il polmone sinistro (55%). Il dolore, valutato tramite scala VAS, ha mostrato una tendenza in diminuzione lungo le giornate di ricovero, presentando come mediana i valori 4, 3, 3, 2 rispettivamente per il Giorno 0, 1, 2 e 3. Durante la fisioterapia post-operatoria, iniziata per la totalità del campione prima delle 24h post-operatorie, sono stati raggiunti egregiamente gli obiettivi proposti.

## **Conclusioni**

Lo studio eseguito ha potuto confermare i risultati dell'applicazione del protocollo ERAS riscontrati in letteratura, mostrando tuttavia diversi limiti. In primo luogo la dimensione del campione ristretta, a sua volta determinata da criteri di inclusione selettivi e da drop-out verificati durante lo studio a causa di condizioni indipendenti dal percorso peri-operatorio dei pazienti. Un ulteriore limite dello studio è rappresentato dalla durata di osservazione, limitata al periodo intercorso tra il 01/01/2021 e il 31/07/2022. Sono inoltre necessari ulteriori studi che abbiano come obiettivo il confronto tra pazienti inclusi nel protocollo e pazienti esclusi, al fine di poter analizzare il contributo delle singole caratteristiche anagrafiche, anamnestiche, diagnostiche e terapeutiche sulla qualità della vita del paziente.

## I. INTRODUZIONE

### 1.1 Cos'è l'ERAS

Il protocollo ERAS (*Enhanced Recovery After Surgery*) rappresenta un percorso di recupero accelerato dopo un intervento di chirurgia maggiore. Il protocollo è costituito da un approccio peri-operatorio multimodale nella gestione del paziente (1), che riguarda l'intero percorso del malato, dal ricovero alla sua dimissione (2).

In letteratura si è evidenziato come l'applicazione di tali disposizioni ha portato ad una riduzione dell'uso degli oppiacei, del carico di fluidi, delle complicanze cardiache e polmonari, del tempo di degenza ospedaliera (Length Of Stay - LOS) e di conseguenza dei costi assistenziali per singolo paziente (3). L'evidenza di tale efficacia ha suscitato notevole interesse in ambito sia scientifico che amministrativo, dando vita a diverse iniziative per applicare il protocollo ERAS nei diversi ambiti chirurgici (4), tra cui recentemente anche la Chirurgia Toracica.

### 1.2 Breve storia dell'ERAS

Un insieme di motivazioni demografiche, infrastrutturali ed economiche ha portato ad un aumento dell'interesse nello sviluppo di programmi mirati all'ottimizzazione delle risorse disponibili e di conseguenza ad un miglioramento dell'efficienza della gestione peri-operatoria. La crescita della popolazione mondiale ha infatti superato le capacità infrastrutturali ospedaliere portando alla necessità, soprattutto in alcuni paesi, di gestire nella maniera più standardizzata possibile la degenza dei pazienti (5). Inoltre, nonostante il miglioramento delle tecniche chirurgiche ed anestesologiche, il tasso di complicazioni post-operatorie nei pazienti ricoverati appare ancora elevato, approssimativamente attorno al 25% (6), di cui la metà potenzialmente prevenibile (7). L'esigenza di standardizzazione e di miglioramento dei percorsi assistenziali spiega quindi la crescita di interesse nel programma ERAS per la gestione peri-operatoria

(Figura 1), allo scopo di migliorare sia qualitativamente che quantitativamente le prestazioni dei servizi sanitari nazionali a parità di risorse impiegate.

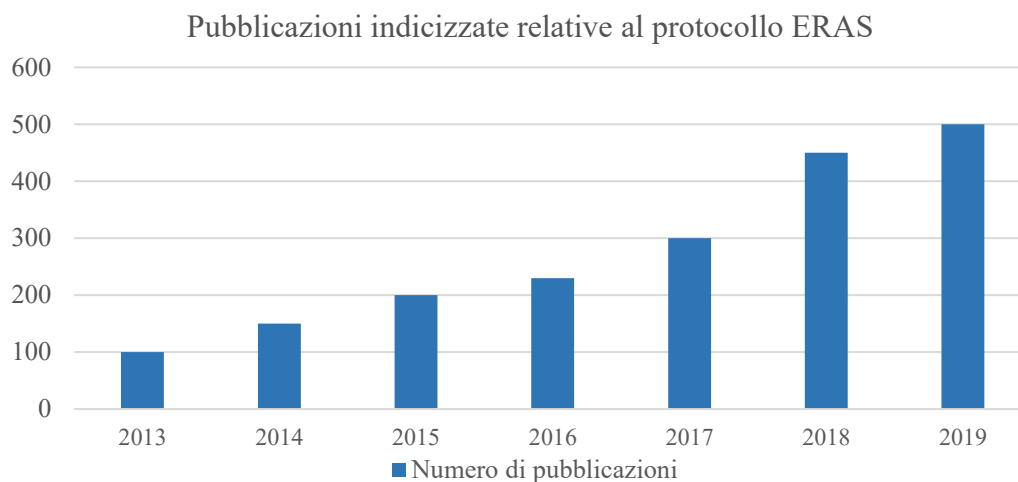
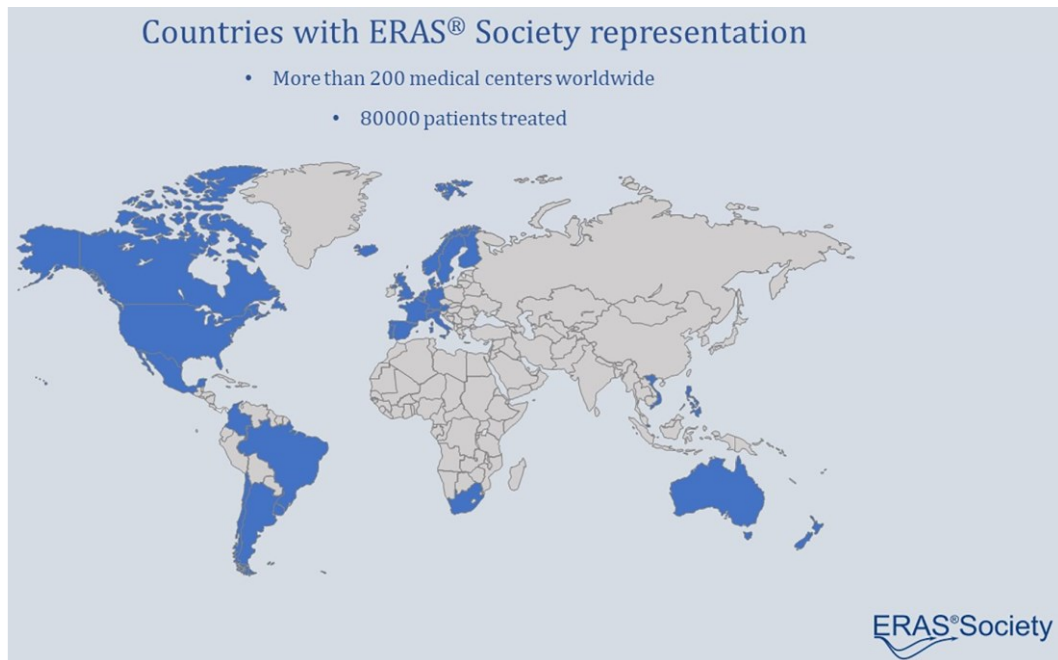


Figura 1. Numero di pubblicazioni indicizzate su PubMed per anno relative al protocollo ERAS (8)

La chirurgia con percorso accelerato (*Fast-track surgery*) nasce negli Stati Uniti come l'applicazione clinica di vari elementi noti in letteratura con documentato beneficio riguardo i tempi di recupero dopo un intervento di cardiocirurgia (9), ma che trova successivamente sfogo e ampio utilizzo in chirurgia generale nell'ambito delle resezioni coliche.

In Europa i primi riscontri si hanno nel 2001 a Londra, dove accademici provenienti da numerose sedi universitarie si sono riuniti per raggiungere un consensus in merito all'applicazione delle recenti scoperte, tra cui ricordiamo K.F.C Fearon (Università di Edimburgo, Regno Unito), H. Kehlet (Università di Copenaghen, Danimarca), A. Revhaug (Università di Tromsø, Norvegia), M. von Meyenfeldt (Paesi Bassi), C. DeJong (Università di Maastricht, Paesi Bassi), O. Ljungqvist (Istituto Karolinska di Stoccolma, Svezia). In quella sede H. Kehlet evidenziò che pazienti trattati con approccio multimodale in tutta la fase peri-operatoria potevano esser dimessi dopo 2 giorni dall'intervento, contro la media di 9-10 giorni di degenza senza tale approccio (10,11). Successivamente, l'iniziale denominazione Fast-Track Surgery fu abbandonata in favore di ERAS per sottolineare l'appropriatezza della dimissione breve, piuttosto che la sua precocità.

Il crescente interesse nei confronti del protocollo diede vita nel 2010 a *Enhanced Recovery After Surgery for Perioperative Care* ([www.erassociety.org](http://www.erassociety.org)), ente non-profit volto all'unificazione ed applicazione nei diversi ambiti clinici del neo-nato protocollo ERAS. Attualmente si contano centri di eccellenza in più di 15 paesi fra Europa, America, Asia Meridionale e Australia, con un trend in espansione (Figura 2). Il primo congresso mondiale fu nell'Ottobre del 2012 a Cannes, in Francia, il secondo invece in Spagna, a Valencia nel 2014.



| Figura 2. Paesi con programma ERAS in atto colorati in blu (8)

### 1.3 Obiettivi dell'ERAS

La filosofia alla base del protocollo ERAS è di oltrepassare il concetto di segregazione dei vari reparti che costituiscono un ospedale al fine di ottimizzare il percorso del paziente durante tutto il tempo di cura, migliorando la trasmissione delle informazioni fra tutte le figure professionali coinvolte nel processo assistenziale.

A questo scopo, chirurghi, anestesisti, intensivisti, infermieri, dietologi e fisioterapisti formano un unico gruppo dedito all'applicazione locale del protocollo (12). La gestione multidisciplinare permette di conseguire un effetto sinergico mediante la combinazione e l'integrazione delle figure coinvolte, mentre è stato dimostrato che i singoli elementi non apportano necessariamente un significativo miglioramento (13).

## 1.4 Il Protocollo ERAS

Il protocollo ERAS coinvolge tutto il percorso terapeutico del malato, e si suddivide in diverse fasi: la fase pre-operatoria, la fase peri-operatoria, la fase post-operatoria e la fase post-dimissione (Tabella I).

PROTOCOLLO ERAS
Fase pre-operatoria
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Visita pre-operatoria e valutazione</li> <li>2. Educazione del paziente e spiegazione del protocollo</li> <li>3. Interruzione dell'abitudine tabagica</li> <li>4. Riabilitazione pre-operatoria</li> <li>5. Ricovero</li> <li>6. Carico di carboidrati</li> <li>7. Assenza dell'utilizzo di farmaci sedativi pre-anestetici</li> </ol>
Fase intra-operatoria
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Profilassi antibiotica</li> <li>2. Anestesia regionale con catetere paravertebrale</li> <li>3. Evitare il carico di cristalloidi</li> <li>4. Evitare ipotermia intra-operatoria</li> <li>5. Profilassi del tromboembolismo venoso</li> <li>6. Evitare il catetere vescicale</li> <li>7. Utilizzare un approccio mini-invasivo quando possibile</li> <li>8. Utilizzo di un singolo drenaggio toracico</li> </ol>
Fase post-operatoria
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Evitare fluidi intravenosi</li> <li>2. Ridurre al minimo l'uso di oppioidi</li> <li>3. Ripresa nutrizionale precoce</li> <li>4. Gestione della PONV</li> <li>5. Mobilizzazione entro 24 h</li> <li>6. Rimozione precoce del drenaggio toracico e del catetere vescicale</li> </ol>

| *Tabella I. Fasi del protocollo ERAS e principali attività in esse contenute (3)*

Il protocollo ERAS così presentato è trasversale a molte specialità chirurgiche, e può presentare modifiche a seconda del settore in cui questo viene applicato.

In ambito Chirurgico Toracico esistono linee-guida internazionali che ne definiscono gli elementi fondamentali (14). Di seguito vengono esposte le singole fasi del

programma, al fine di comprendere in maniera dettagliata le attività e le valutazioni che costituiscono nel loro insieme il protocollo ERAS che sono state applicate presso l'U.O.C. Chirurgia Toracica presso l'AOUP di Padova.

#### **1.4.1 Fase pre-ricovero**

Nella fase pre-ricovero, ancor prima dell'ammissione, la consulenza eseguita da parte del chirurgo toracico rimane un momento fondamentale, in quanto delinea le aspettative del paziente riguardo alle procedure chirurgiche ed anestesologiche ed aiuta a diminuire la paura, l'astenia ed il dolore (15). L'educazione del paziente in forma verbale, scritta o multimediale può migliorare infatti il controllo del dolore, la nausea e l'ansia post-intervento (16), obiettivi che saranno fondamentali poi all'interno del protocollo. Una volta adeguatamente informato e valutato, il paziente può essere incluso nel protocollo.

##### **1.4.1.1 Screening e gestione dell'anemia**

Prima del ricovero, si procede allo screening delle condizioni che richiedono una loro correzione, quali l'anemia e la malnutrizione. Il paziente esegue quindi esami ematochimici comprendenti anche emocromo, ferritina e sideremia. L'anemia è definita quando la concentrazione di emoglobina è inferiore a 13g/dL nell'uomo e 12 g/dL nella donna. L'anemia pre-operatoria è associata ad una maggior morbilità e mortalità post-operatoria (17) nonché ad una riduzione della sopravvivenza a lungo termine (18) ed è quindi una condizione che deve essere riconosciuta e corretta per evitare gli effetti avversi sia dell'anemia stessa che i rischi derivanti dalla necessità di trasfusione (19). In aggiunta l'identificazione e il trattamento rapido di questa condizione riduce la necessità dell'utilizzo di fattori stimolanti l'eritropoiesi o di trasfusioni ematiche, entrambi associati ad un peggior outcome nei pazienti neoplastici (20). Una volta riconosciuto e caratterizzato lo stato anemico, il paziente viene sottoposto a trattamento specifico. Nei pazienti con anemia ferropriva (ferritina < 30 µg/L e sideremia bassa) è indicata una supplementazione con 100 mg di ferro/die per os oppure la supplementazione di ferro con acido folico. Una volta eseguita la terapia

marziale è opportuno ripetere gli esami ematochimici (in particolare emocromo, ferritina e sideremia) per valutare la risposta al trattamento, in quanto qualora questa fosse inadeguata è consigliabile programmare una terapia marziale e.v (Ferinject 500/1000 mg/sett.) presso un ambulatorio dedicato. In alternativa è possibile eseguire la somministrazione la sera prima dell'intervento. Tale approccio deve essere eseguito anche qualora non ci fosse tempo a disposizione sufficiente per la terapia marziale orale. Infatti, nei pazienti con sospetto di neoplasia la correzione dell'anemia deve tener conto del rischio di progressione di malattia, per questo si ritiene che una terapia della durata di 14 giorni sia un buon compromesso. I pazienti con anemia da altre cause (anemia da malattia cronica) invece non sono suscettibili di trattamento poiché la terapia con eritropoietina è sconsigliata in caso di neoplasia sospetta o confermata.

#### **1.4.1.2 Screening della malnutrizione**

Oltre all'anemia, anche la malnutrizione è un importante fattore di rischio determinante un outcome post-operatorio avverso. In recenti studi di chirurgia toracica si è evidenziato come la malnutrizione e/o la perdita di peso fossero legati a maggiori complicazioni dopo un intervento di chirurgia maggiore (21).

La malnutrizione viene definita secondo i criteri GLIM (22), i quali prevedono che si possa parlare di malnutrizione in presenza di uno o più dei seguenti criteri:

- I. Perdita di peso >5% negli ultimi 6 mesi, o >10% in più di 6 mesi
- II. BMI <20 se <70 anni o <22 se >70 anni
- III. Ridotta massa muscolare (Handgrip <2 DS per sesso ed età)

Per i pazienti in cui è stata rilevata una condizione di malnutrizione è previsto un trattamento con drink immuno-nutrizionale pre-operatorio della durata di 7 giorni (rispetto ai 5 giorni di trattamento previsti normalmente) ed una valutazione da parte dello specialista Nutrizionista Clinico al momento del ricovero.

#### **1.4.1.3 Interruzione dell'abitudine tabagica**

Il fumo è associato ad un alto rischio di complicanze post-operatorie ma fortunatamente le conseguenze polmonari possono essere attenuate interrompendo l'abitudine tabagica

entro le 4 settimane prima dell'intervento (23). Recenti studi hanno infatti dimostrato come i pazienti non fumatori o che avessero interrotto l'abitudine tabagica almeno 4 settimane prima dell'intervento, mostrassero una probabilità di presentare complicazioni polmonari pari alla metà di quella presentata dai fumatori attivi (24). Appare perciò ragionevole ritardare l'intervento chirurgico di 4 settimane per permettere al paziente di smettere di fumare nonostante sia stato dimostrato che ritardare la chirurgia in pazienti con neoplasia polmonare porti ad una diminuzione della sopravvivenza a lungo termine (25). In aggiunta è stato osservato recentemente che nei pazienti fumatori sottoposti ad intenso regime fisioterapico pre-operatorio il fumo non si è dimostrato esser fattore di rischio per complicanze polmonari (26).

#### **1.4.1.4 Gestione della dipendenza da alcol**

L'abuso cronico di alcol influisce sulla funzionalità cardiaca, sulla coagulazione e sul sistema immunitario. Questi effetti, combinati allo stress operatorio, contribuiscono all'aumento della morbilità. Poiché l'abuso di alcol è correlato ad un aumento di complicazioni polmonari e ad un aumento della mortalità (27) è una priorità attuare interventi correttivi già in fase pre-operatoria, almeno nelle 4 settimane precedenti, al fine di ridurre le complicanze post-operatorie.

#### **1.4.1.5 Immunonutrizione pre-operatoria**

Il paziente candidato ad intervento chirurgico toracico, nell'ambito del protocollo ERAS, può beneficiare di supplementazione dietetica a base di prodotto immunonutrizionale (28), raccomandata dalle linee guida di diverse società scientifiche internazionali (ESPEN, ASPEN/SCCM e SFNEP) (28,29). Per i pazienti inclusi nel protocollo è previsto un programma di immuno-nutrizione pre-operatorio della durata di 5 giorni, che si prolunga a 7 giorni qualora il paziente fosse malnutrito secondo i criteri GLIM. Una recente meta-analisi conclude tuttavia che non ci sia un beneficio nell'utilizzo degli immunodrink (IEN) al posto degli ONS (supplementi nutrizionali orali) nella chirurgia addominale, sebbene questi possano migliorare l'outcome, soprattutto nei pazienti che presentavano malnutrizione prima dell'intervento. In

conclusione, non ci sono evidenze per preferire gli IEN rispetto agli ONS in fase pre-operatoria, ma questi potrebbero avere comunque un ruolo dopo l'intervento nei pazienti malnutriti (28,30,31).

#### **1.4.1.6 Carico di carboidrati**

La somministrazione di carboidrati nei pazienti inclusi nel protocollo è stata dimostrata efficace al fine di ridurre l'insulina resistenza post-operatoria e diminuire i rischi ad essa associati. In particolare, la somministrazione si articola nel seguente modo:

- La sera prima dell'intervento, in aggiunta ad una normale cena, 50 gr di maltodestrine in 200 ml d'acqua;
- Esclusi i pazienti che scendono in sala come primo caso, la mattina presto, una seconda somministrazione di 50 gr di maltodestrine in 200 ml di acqua è raccomandata dalle 6 alle 2 ore prima dell'induzione dell'anestesia;
- È compito del medico di reparto prescrivere le maltodestrine in terapia con l'orario di somministrazione più opportuno in relazione alle tempistiche dell'intervento chirurgico.

Sebbene i benefici siano stati osservati soprattutto in interventi di cardiocirurgica e di chirurgia addominale, ci sono dati che sostengono il loro utilizzo anche nelle altre specialità (32). Studi randomizzati hanno dimostrato che il carico di carboidrati pre-operatorio migliora il benessere generale e riduce la nausea e il vomito post-operatorio (33). Non sono stati svolti tuttavia studi indirizzati in maniera specifica ai pazienti diabetici, anche se dati limitati sembrano sostenere la sicurezza dell'utilizzo di carboidrati in pazienti con diabete ben controllato (34,35).

#### **1.4.1.7 Digiuno pre-operatorio e ripresa dell'alimentazione**

Le Linee Guida Europee consigliano il digiuno dai liquidi chiari 2 ore prima della chirurgia e dai solidi 6 ore prima (36). Studi hanno dimostrato come l'apporto di liquidi chiari fino a 2 ore dall'intervento non aumenta il contenuto gastrico, non riduce il pH del fluido gastrico e non aumenta il tasso di complicità. Perciò, in pazienti senza condizioni di ritardato svuotamento gastrico, è raccomandato l'apporto di liquidi chiari

fino a 2 ore dall'inizio dell'anestesia e di cibi solidi fino a 6 ore dalla stessa (37). Per quanto riguarda invece la ripresa dell'alimentazione è raccomandata dopo 2 ore dal rientro del reparto per i liquidi chiari e dopo 6 ore invece per i cibi solidi.

#### **1.4.1.8 Profilassi del tromboembolismo venoso**

In chirurgia toracica, il periodo post-operatorio comporta un aumento del rischio di tromboembolismo venoso (VTE), rischio che raddoppia se si tratta di pazienti oncologici (38). In più, il VTE post-operatorio si è dimostrato aumentare la mortalità a 30 giorni dopo una chirurgia in pazienti oncologici dal 1.2% all'8.0% (39). Poiché l'incidenza del VTE post-operatorio dopo un intervento di chirurgia toracica è stata stimata dallo 0.4% al 51% per quanto riguarda le trombosi del circolo venoso profondo e da meno dell'1% al 5% per gli emboli polmonari (con il 2% di embolismi polmonari risultati poi fatali) (40,41), i pazienti sottoposti ad interventi di chirurgia toracica devono essere considerati pazienti ad alto rischio per eventi tromboembolici venosi. L'uso della profilassi è per lo più basato sul consenso clinico e sulla stima del rischio di VTE e del sanguinamento post-operatorio. Le linee guide dell'American College of ChestPhysicians e del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) consigliano l'inizio della profilassi meccanica (calze elastiche antitrombo o compressione pneumatica intermittente attraverso un manicotto) dal momento del ricovero fino al recupero della piena mobilità (42,43). La profilassi farmacologica con eparina a basso peso molecolare, o eparina non frazionata per pazienti con insufficienza renale, dovrebbe esser aggiunta nei pazienti che hanno un basso rischio di sanguinamenti maggiori. Per i pazienti invece ad alto rischio di sanguinamento maggiore dovrebbe esser usata la profilassi meccanica.

Vari studi hanno dimostrato che il prolungamento della profilassi fino ad un mese dalla chirurgia riduce il rischio di VTE negli interventi maggiori svolti in pazienti oncologici (44-47). A parte ciò, la necessità di estendere la profilassi nei pazienti di chirurgia toracica rimane non provata e controversa, con diverse pratiche a seconda del chirurgo e del centro (48). L'estensione della profilassi farmacologica del VTE è da considerarsi in uno dei seguenti casi (43):

- Intervento con durata > 3h
- Et  > 64 anni
- Obesit  (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>)
- Anamnesi positiva per pregresso episodio di VTE
- Aritmie durante il ricovero

In questi pazienti la terapia viene proseguita con eparina a basso peso molecolare per 30 giorni.

### **1.4.2 Fase operatoria**

Sebbene l'efficacia del protocollo derivi dall'integrazione delle diverse fasi e dalla sinergia delle diverse figure coinvolte, sembrano esserci fattori pi  influenti rispetto ad altri. Tra questi vi   l'adozione di una chirurgia mini-invasiva (13).

#### **1.4.2.1 Antibiotico profilassi**

Le infezioni post-operatorie quali polmonite, empiema e infezione delle ferite, complicano il decorso post-procedurale nel 7-14% dei pazienti sottoposti a resezione polmonare (49–51). La colonizzazione delle vie aeree da parte di patogeni, la cui incidenza   stimata essere tra il 10% e l'83% (52),   stata identificata come un fattore di rischio per le complicanze infettive polmonari post-operatorie (53). La somministrazione di antibiotici a scopo profilattico diminuisce le infezioni del sito chirurgico (SSI) dopo un intervento di chirurgia toracica ma non   dimostrato aver effetti sul tasso di polmonite ed empiema. Per questo, la profilassi antibiotica post-operatoria non   raccomandata di routine. Una singola dose di antibiotico prima dell'incisione   efficace quanto la profilassi nelle 48 ore successive all'intervento (49,50,53–55). La somministrazione intravenosa di antibiotico dovrebbe esser data non pi  di 60 minuti, ma almeno 30 minuti prima dell'incisione cutanea, di solito si effettua in concomitanza con l'induzione dell'anestesia (56). Nei pazienti obesi con un indice di massa corporea (BMI) >35 kg/m<sup>2</sup> la dose di antibiotico deve essere adeguata ed aumentata (57). La dose di antibiotico potrebbe dover esser ripetuta, a seconda

dell'emivita del farmaco, negli interventi di lunga durata o qualora le perdite ematiche superino i 1500 ml (58). In questo caso la ripetizione può essere valutata dopo 3h. Le infezioni causate dai diversi organismi ritrovati nella cute o a livello dell'apparato respiratorio come ad esempio *Staphylococcus pneumoniae*, *Staphylococcus Coagulans*-negativo, *Streptococcus pneumoniae* o altri bacilli Gram negativi, possono essere adeguatamente controllate con l'utilizzo delle cefalosporine. Quest'ultime sono infatti considerate lo standard per la profilassi nella chirurgia polmonare grazie al loro ampio spettro d'azione, al basso costo e al ridotto potenziale allergenico (55). In particolare, secondo le linee guida europee l'antibiotico più usato è la cefazolina (59) ma la combinazione Amoxicillina-acido clavulanico è una scelta alternativa. Nel paziente allergico alle penicilline e/o alle cefalosporine o nei pazienti colonizzati con MRSA è suggerito l'utilizzo di levofloxacina 750 mg. Linee guida specifiche dovrebbero tuttavia prendere in considerazione l'antibiogramma e il possibile sviluppo di antibiotico resistenze (52,53).

#### **1.4.2.2 Preparazione della cute**

La notte prima dell'intervento, o la mattina stessa, i pazienti dovrebbero farsi la doccia (60). L'utilizzo di un sapone semplice si è rivelato essere ugualmente efficace nel ridurre le infezioni cutanee (SSI) all'utilizzo di clorexidina (61). Non ci sono evidenze che la tricotomia riduca le SSI, indipendentemente dal metodo utilizzato (lametta, rasoio o crema depilatoria). Tuttavia, ove necessario, la tricotomia mediante rasatura si associa ad un minore rischio di SSI rispetto agli altri metodi. Inoltre, una riduzione del 40% delle SSI è stata riportata dopo l'utilizzo della combinazione alcol-clorexidina per la pulizia della cute rispetto ad una soluzione iodo-povidone nella pulizia di diverse procedure contaminate, per questo la soluzione clorexidina-alcol deve essere preferita, sebbene si debba prestare attenzione al suo utilizzo in presenza di elettrocauterizzatore al fine di evitare possibili ustioni (62,63).

### **1.4.2.3 Prevenzione dell'ipotermia intra-operatoria**

Durante l'anestesia e gli interventi di chirurgia maggiore, il paziente può andare incontro ad un abbassamento della temperatura corporea a causa dell'esposizione alla temperatura della sala operatoria e ad un indebolimento del sistema di termoregolazione. I pazienti di chirurgia toracica sono pazienti ad alto rischio di ipotermia, con un'incidenza stimata essere tra il 35% ed il 50%, poiché durante l'intervento la superficie pleurica di un emitorace è esposta all'aria con bassa umidità, comportando una possibile ed importante perdita di calore per via evaporativa (64,65). L'ipotermia peri-operatoria, definita da una temperatura corporea inferiore ai 36° C, è associata ad un peggioramento del metabolismo dei farmaci, ad un aumento delle infezioni sul sito di incisione chirurgica, ad un aumento della comorbidità cardiovascolare, ad un aumento della probabilità di risposta infiammatoria sistemica e infine ad un aumento di sanguinamento secondario ad un'inibizione dei meccanismi pro coagulativi (66–69). In aggiunta, il tremore post-operatorio conseguente all'ipotermia aumenta il consumo di ossigeno e può peggiorare il dolore (70). La corretta temperatura corporea può essere mantenuta mediante differenti approcci: (I) procedure atte a diminuire la dispersione di calore mediante una sua redistribuzione quali la vasodilatazione; (II) sistemi di riscaldamento passivo come, ad esempio, il controllo della temperatura della stanza o la copertura delle superficie corporee esposte; (III) sistemi di riscaldamento attivo come la somministrazione endovenosa di fluidi riscaldati (67). Tra queste tre metodiche il riscaldamento attivo è quello maggiormente utilizzato. Coperte termoattive, materassi riscaldanti o indumenti con sistemi di circolazione d'acqua sono associati a simili outcomes senza che uno prevalga sull'altro. La temperatura corporea deve essere costantemente monitorata al fine di evitare l'ipertermia. La metodica più adatta per tale misurazione durante un intervento di chirurgia toracica è il posizionamento di una sonda nasofaringea.

### **1.4.2.4 Medicazione pre-anestesia**

L'utilizzo di benzodiazepine a breve e a lunga emivita è stato associato ad un'over sedazione, ostruzione delle alte vie aeree, diminuzione delle funzioni cognitive post-

intervento e delirium, specialmente nei pazienti più anziani e fragili (71). Uno studio osservazionale non ha trovato associazione tra l'uso di agenti ansiolitici-sedativi prima dell'intervento e la riduzione dell'ansia percepita dal paziente (72). La premedicazione con Lorazepam non ha portato a miglioramenti della percezione dell'ansia nel primo giorno post-operatorio (73). In aggiunta, uno studio caso-controllo randomizzato ha mostrato come l'utilizzo di benzodiazepine a lunga emivita sia associato ad un aumento del tempo di estubazione e ad una diminuzione del tasso di recupero cognitivo precoce. Dunque, l'utilizzo di routine delle benzodiazepine per diminuire l'ansia pre-operatoria dovrebbe essere evitato, se non in piccole dosi durante il posizionamento di un blocco regionale o in pazienti estremamente ansiosi. A questo proposito, l'educazione del paziente riguardo agli obiettivi e alle aspettative del suo percorso gioca un ruolo importante nella riduzione dell'ansia (16,74). Inoltre, il carico di carboidrati, la riduzione del digiuno e della disidratazione sono in grado di ridurre il disagio post-operatorio (33). Una review di Cochrane ha inoltre osservato che la somministrazione di melatonina 1-2 ore prima dell'intervento è efficace quanto il Midazolam nella riduzione dell'ansia pre-operatoria nell'adulto (75). Soluzioni non farmacologiche quali tecniche di rilassamento e musicoterapia potrebbero rappresentare dei sostituti alla terapia ansiolitica standard (76).

#### **1.4.2.5 Ventilazione**

I pazienti sottoposti ad interventi di chirurgia toracica hanno un maggior rischio di danno polmonare, la cui eziologia è multifattoriale. La tecnica chirurgica, l'alterazione del drenaggio linfatico, la ventilazione meccanica, l'aspirazione, l'infezione, lo stress ossidativo e il meccanismo di ischemia-riperfusion sono tutti aspetti che incidono sia sul polmone operato che sul polmone ventilato. Per questi motivi si consiglia una strategia ventilatoria protettiva basata sull'impostazione di piccoli Tidal Volume: 6 ml/kg durante la ventilazione bipolmonare (TLV) e 4 ml/kg in ventilazione monopolmonare (OLV), basandosi sul peso ideale (77). Durante la ventilazione meccanica è sconsigliato l'utilizzo di elevate concentrazioni di FiO<sub>2</sub> di routine per la sua nota tossicità per stress ossidativo e la produzione di radicali liberi durante il

meccanismo di ischemia-riperfusion (78). Si consiglia la sua minima somministrazione durante la ventilazione monopolmonare per mantenere la saturazione attorno al 92-94%. Durante la ventilazione mono-polmonare sono raccomandati i seguenti parametri respiratori:

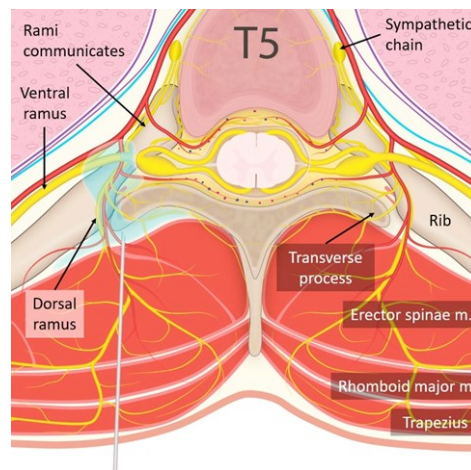
- Ventilazione protettiva con Tidal Volume 4-6 ml/kg su peso ideale.
- Impostazione della PEEP consigliata 5-10 cmH<sub>2</sub>O (da ridurre a 2-5 cmH<sub>2</sub>O nei pazienti con deficit ventilatorio ostruttivo severo).

È necessario un monitoraggio operatorio dei parametri vitali standard quali SpO<sub>2</sub>, monitoraggio della PAO con catetere arterioso radiale, FC, etCO<sub>2</sub>, catetere venoso periferico di grosso calibro (14 o 16G). Si consiglia inoltre il monitoraggio della profondità di anestesia tramite il metodo BIS (valutazione tramite l'analisi delle onde all'EEG) mantenendo i valori indicati tra 40 e 60. Salvo indicazioni specifiche, infine, non è previsto il posizionamento di accessi venosi centrali.

Non ci sono evidenze scientifiche a favore di anestesia inalatoria o endovenosa in chirurgia toracica; dunque, la scelta riguardo la metodica viene lasciata all'anestesista. In caso di elevato rischio PONV (scala 3 e 4) viene consigliato l'uso di anestesia endovenosa con Propofol.

#### **1.4.2.6 Anestesia locoregionale e analgesia intra-operatoria**

Al fine di minimizzare l'utilizzo di oppioidi è raccomandato l'impiego sinergico di tecniche di anestesia locoregionale e locale con un approccio multimodale per la gestione intra e post-operatoria del dolore. Si devono perciò considerare i blocchi locoregionali (ESP e paravertebrale) (Figura 3) in sostituzione all'analgesia peridurale per interventi con accesso VATS. Inoltre, è necessario somministrare a tutti i pazienti – in assenza di controindicazioni – paracetamolo e farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), considerare il Desametasone con il duplice effetto di controllo della nausea e del vomito post-operatori e di adiuvante antalgico. Infine, il chirurgo deve a fine intervento procedere con un'infiltrazione locale di lidocaina 1% e ropivacaina 0.5%.



*Figura 3. Blocco locoregionale ESP eseguito nella parte posteriore della regione toracica, omolateralmente al sito dell'intervento a livello del processo trasverso di T5. Si tratta di una tecnica facile e sicura da eseguire, anche grazie al metodo ecoguidato e all'assenza di strutture vascolari-nervose a rischio di danno in prossimità del sito di iniezione. Consente l'analgesia della parete toracica posteriore e anterolaterale e della regione ascellare (79)*

L'analgisia preventiva ha come obiettivi sia la riduzione acuta del dolore post-operatorio, che la riduzione della possibilità di sviluppare una sindrome dolorosa cronica. Una review sistematica non ha trovato evidenze sul beneficio dell'utilizzo in fase preventiva di oppioidi sistemici, antiinfiammatori non steroidei o Ketamina e solo poche evidenze sul beneficio dell'analgisia epidurale continua (80). I primi protocolli ERAS consideravano l'analgisia epidurale come una parte essenziale del controllo del dolore intra-operatorio, ed è stata quindi il gold standard dopo interventi maggiori di chirurgia toracica per qualche tempo. Tuttavia, i rischi conseguenti all'uso dell'analgisia epidurale nel momento peri-operatorio stanno sempre diventando più chiari e potrebbero esser maggiori di quanto si pensava in precedenza (81). Effetti avversi includono la ritenzione urinaria, l'ipotensione e la debolezza muscolare. In aggiunta, un numero sempre maggiore di pazienti utilizza anticoagulanti orali o presenta un'insufficienza renale, aumentando potenzialmente il rischio della presenza di effetti collaterali. L'analgisia paravertebrale comporta un blocco unilaterale dei nervi somatici e simpatici che si trovano negli spazi paravertebrali ed è particolarmente utile nelle procedure toraciche unilaterali. Diversi

studi randomizzati hanno comparato gli outcomes dopo l'anestesia epidurale toracica (TEA) e il blocco paravertebrale. I risultati suggeriscono che il blocco paravertebrale è più efficace nel ridurre le complicazioni respiratorie rispetto al TEA e che dopo le prime ore permette di raggiungere uno stesso grado di analgesia (82–84). Il blocco paravertebrale percutaneo riduce il rischio di sviluppare complicanze minori quali il PONV, prurito, ipotensione e ritenzione urinaria rispetto al TEA, senza differenze nel dolore acuto, nella mortalità a 30 giorni, nelle complicazioni cardiache e respiratorie e nella durata della degenza ospedaliera (82,85). L'infiltrazione di anestetico locale mediante catetere intercostale può essere efficace quanto il TEA in termini di dolore post-operatorio. Sono meno costosi, richiedono meno tempo, possono essere posizionati dal chirurgo alla fine dell'intervento e sono associati a minori complicazioni (86). Anche il blocco intercostale si è dimostrato in grado di ridurre il dolore post-toracotomia in confronto al placebo e non aumenta in modo significativo il tempo operatorio (83,87). Il blocco del piano del serrato anteriore è una nuova tecnica che potrebbe essere usata nell'analgesia di soccorso (88,89) e sebbene manchino ancora evidenze, potrebbe avere un ruolo nella VATS uniportale o quando il blocco paravertebrale non è idoneo (ad esempio per la pleurectomia o per la decorticazione). Anche la bupivacaina ha mostrato risultati interessanti quando iniettata a livello intercostale su più livelli, portando ad un blocco del nervo intercostale fino a 96h (90,91). La crioanalgesia non è invece raccomandata in quanto sembrerebbe aumentare il dolore cronico (92,93).

#### **1.4.2.7 Prevenzione nausea e vomito post-operatorio (PONV)**

Nausea e vomito post-operatori (PONV) rimangono tra le complicazioni più frequenti in seguito ad intervento (94,95) e hanno un importante impatto sulla qualità del recupero precoce, rappresentando la ragione principale della mancanza di soddisfazione nell'immediato periodo post-operatorio. L'eziologia della PONV è multifattoriale. Sono stati identificati diversi fattori di rischio correlati alle caratteristiche del paziente, all'anestesia e all'intervento chirurgico. Le donne, i non fumatori e i pazienti che hanno già in passato avuto episodi di PONV o cinetosi, sono

considerati i pazienti a maggior rischio (96). Per quanto riguarda l'anestesia, l'utilizzo di anestetici volatili rappresenta il più forte fattore predittivo (97). In aggiunta, il diossido di azoto e l'utilizzo di oppioidi dopo l'intervento si associano ad aumentata incidenza di PONV (98). La durata dell'anestesia e dell'intervento chirurgico sono stati identificati come predittori (99), sebbene la chirurgia toracica non sia in generale considerata una chirurgia ad alto rischio emetico.

La PONV può essere prevenuta con adeguata terapia medica, ed i pazienti vengono stratificati a seconda del rischio grazie a diversi score. Il più semplice da eseguire nella realtà clinica è lo score di Apfel semplificato (95), il quale stratifica il paziente come a basso, medio e ad alto rischio di presentare PONV (Tabella II).

Fattori di rischio	Punteggio
Genere Femminile	1
Non fumatore	1
Storia pregressa di PONV	1
Utilizzo di farmaci oppioidi post-operatori	1
Apfel Score	0...4

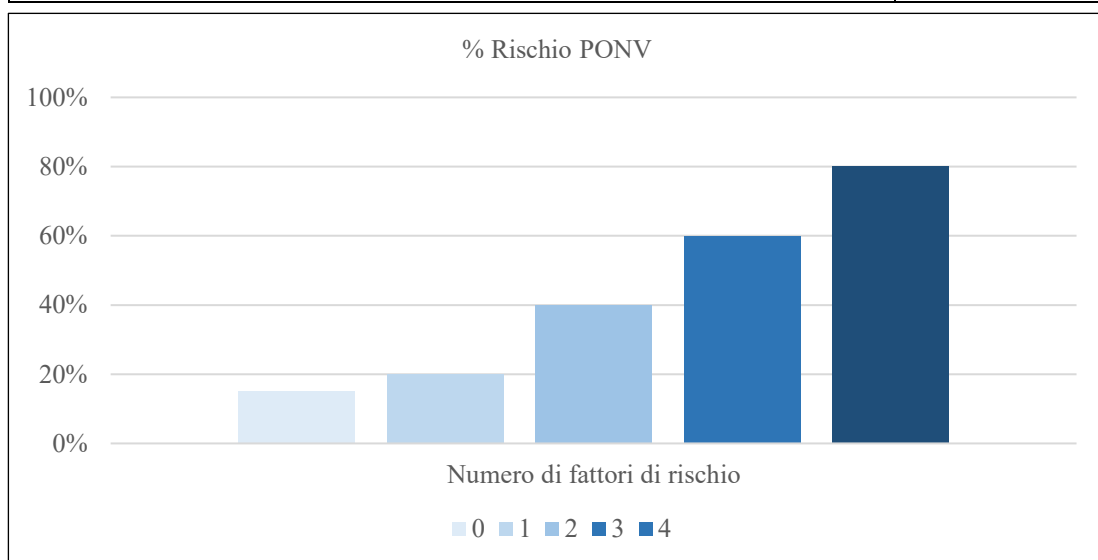


Tabella II. Score di Apfel e percentuale di rischio nausea e vomito post-operatorio associato (100)

La gestione della PONV si articola in un approccio multimodale, sia farmacologico che non farmacologico. Tra le misure non farmacologiche si annovera il carico di carboidrati pre-operatorio, l'elusione del digiuno e della disidratazione, entrambi

associati ad un ridotto rischio di PONV (101,102). La scelta del blocco del nervo periferico (intercostale o paravertebrale) o l'anestesia del neuro asse (epidurale o spinale) per il trattamento del dolore può ridurre la necessità di oppioidi post-intervento. In ugual modo, l'utilizzo peri-operatorio di farmaci anti-infiammatori non steroidei può ridurre la necessità di oppioidi (103). Infine, anche la stimolazione elettrica del punto P6 (Neiguan) in agopuntura ha un significativo impatto nella riduzione della PONV, stimolazione ugualmente efficace se fatta sia prima che dopo l'intervento (104,105). Tra le metodiche farmacologiche invece vi è l'utilizzo di un singolo farmaco antiemetico o di una combinazione di più farmaci (Tabella III).

Risk score	Farmaci
0	Ondansetron 4mg
1	Ondansetron 4mg ± desametasone 4mg
2	Ondansetron 4mg ± desametasone 4mg ± infusione di propofol
3	Ondansetron 4mg ± desametasone 4mg ± infusione di propofol Ondansetron in terapia post-operatoria ad orari per 2 giorni
4	Ondansetron 4mg ± desametasone 4mg ± infusione di propofol Ondansetron in terapia post-operatoria ad orari per 2 giorni

Tabella III. Schema di trattamento della PONV in relazione allo Score di Apfel (105)

Ci sono più classi raccomandate di farmaci antiemetici, tutte dimostratesi superiori al placebo nella riduzione della nausea e del vomito post-operatorio. Gli antagonisti del recettore della 5-idrossitriptamina (5-HT<sub>3</sub>), gli antagonisti del recettore della neurochinina 1 (NK1), i corticosteroidi, le fenotiazine e gli anticolinergici sono tutti farmaci che possono esser utilizzati. Altre classi quali i butirrofenoni e gli antistaminici dovrebbero invece esser evitati per i loro significativi effetti sedativi. Un approccio molto utilizzato per la gestione del PONV è quello di usare un singolo farmaco, di solito l'Ondansetron, come profilassi in tutti i pazienti. Nei pazienti che presentano un rischio moderato-alto le linee guida più recenti raccomandano l'utilizzo di un approccio multimodale, ovvero un metodo non farmacologico e almeno due classi

differenti di antiemetici. Il trattamento della PONV dovrebbe esser fatto utilizzando un farmaco di una classe diversa rispetto al farmaco utilizzato durante la profilassi (106).

#### **1.4.2.8 Riabilitazione polmonare e pre-riabilitazione**

Il condizionamento fisico pre-operatorio o pre-riabilitazione è il processo mediante il quale si migliora la funzionalità e la capacità del paziente al fine di guadagnare una maggior resistenza allo stress operatorio ed aiutare al recupero successivo (107). I pazienti che hanno una capacità fisica peggiore sono gli stessi che hanno maggior possibilità di guadagno da un intervento pre-operatorio (108). Gli studi riportano un miglioramento nel picco del consumo di ossigeno o nella capacità funzionale (misurata con il test del cammino in 6 minuti) dal tempo zero al post-intervento. Anche la funzione polmonare è migliorata dopo la pre-riabilitazione (109).

#### **1.4.2.9 Chirurgia mini-invasiva**

Tra i criteri di inclusione al protocollo ERAS - esposti in seguito in maniera completa (si veda “3.1 Campione analizzato” nella sezione Materiali e Metodi) - vi è la necessità di un’ottima probabilità di poter impiegare un approccio videotoracoscopico per l’intervento chirurgico. In confronto alla toracotomia, la videotoracoscopia (VATS) è associata a minor dolore, ad una mobilizzazione precoce, ad una riduzione del tempo di degenza, ad una miglior conservazione della funzionalità polmonare ed infine ad una miglior qualità di vita (110). I benefici clinici di un approccio mini-invasivo sono particolarmente evidenti nei pazienti ad alto rischio in cui si prevede una funzionalità polmonare ridotta nel post-operatorio (111). Questi risultati sono alla base delle raccomandazioni nelle più recenti linee guida dell’American College of Chest Physicians nella gestione del tumore polmonare. Un approccio videotoracoscopico è da preferire nei pazienti con neoplasia non a piccole cellule allo stadio I (112). In recenti studi è stato diffuso un approccio uniportale con importanti benefici, tra cui meno dolore e disagio, ma ad ora non ci sono dati sufficientemente validi per giustificare un approccio uniportale rispetto a quello convenzionale multiportale (triportale e biportale). Un recente studio randomizzato non ha dimostrato infatti

differenze tra i due tipi di approcci VATS eseguiti per lobectomie (113): il dolore post-operatorio, la durata della degenza ospedaliera e il tasso di complicanze erano equivalenti. È inoltre da ritenersi equivalente anche l'approccio robot-assistito, in quanto sebbene porti importanti vantaggi in termini di ergonomia, riduzione del tremore, miglior visuale e ampiezza di movimento, non ha ancora mostrato un miglioramento nell'outcome clinico (114,115).

Al fine di ridurre al massimo la probabilità di perdite aeree è da preferire la tecnica chirurgica che minimizzi la necessità di dissezione della scissura senza suturatrici automatiche, tenendo tuttavia conto della necessità di garantire al tempo stesso il massimo livello di sicurezza e di radicalità oncologica, e a permettere una soddisfacente ri-espansione del parenchima restante.

Al fine di ridurre il rischio/l'entità delle perdite aeree, il chirurgo è tenuto a:

- Controllare accuratamente l'aerostasi; se opportuno con l'utilizzo di patch, colle di fibrina e/o sutura di eventuali brecche parenchimali;
- Eseguire una prova idropneumatica;
- Quantificare le perdite aeree intra-operatorie alla re-inclusione e all'estubazione (calcolate come volume in ml perso al ventilatore ad ogni atto respiratorio, dopo aver ridotto la PEEP a 0 cmH<sub>2</sub>O);

Infine, è necessario un accurato controllo dell'emostasi, eventualmente mediante ricorso a patch e/o colle di fibrine, soprattutto in considerazione del regime antidolorifico post-operatorio a base di FANS.

#### **1.4.2.10 Gestione del drenaggio pleurico**

La gestione del drenaggio toracico rimane un aspetto critico nel percorso post-operatorio del paziente sottoposto a resezione polmonare. Il drenaggio influenza, infatti, in maniera importante la fase di recupero e la degenza ospedaliera. Sebbene sia necessario per la maggioranza dei casi, può provocare dolore, ridurre la funzione polmonare e scoraggiare la mobilitazione, indipendentemente dall'approccio chirurgico utilizzato (116). Trials clinici randomizzati hanno comparato l'aspirazione esterna tramite tubo toracico e il drenaggio senza aspirazione. Teoricamente la suzione

favorisce l'apposizione tra le pleure e la fuoriuscita di aria ma ha anche mostrato l'aumento del flusso attraverso il tubo di drenaggio (117) e la riduzione della mobilitazione del paziente. La mancanza di aspirazione, dall'altro lato, si è dimostrata essere efficace in alcune circostanze nel ridurre la durata di perdite aeree, presumibilmente diminuendo il flusso d'aria (118,119). In ogni modo, l'assenza di suzione potrebbe essere inefficace nel drenare grandi quantità di aria ed è stata associata ad un aumentato rischio di altre complicanze, in particolar modo polmonite ed aritmia (120). La questione se la suzione esterna o la sua assenza abbia un effetto sull'outcome clinico è stata oggetto di numerosi studi e sebbene i risultati siano contrastanti, non sembra esserci un vantaggio della suzione esterna in termini di diminuzione della durata delle perdite aeree, del drenaggio toracico e dei tempi di degenza (121–124). Il drenaggio va tenuto in aspirazione a partire dal momento dell'estubazione, almeno fino al giorno successivo. Vi sono infine sistemi di drenaggio digitali, i quali presentano diversi vantaggi rispetto al tradizionale sistema con valvola ad acqua. Sono più leggeri, compatti e non necessitano di essere attaccati alla suzione a muro, avendo una pompa di aspirazione incorporata e permettendo così la mobilitazione precoce del paziente. Sono inoltre in grado di quantificare in maniera oggettiva il volume di perdita d'aria, registrano le informazioni e le tendenze nel tempo permettendo una più precisa decisione riguardante momento della rimozione del drenaggio, diminuendo la variabilità della pratica clinica (125). Sia la durata del drenaggio toracico (di 1.1 giorni) che la durata di degenza (di un giorno) dopo una resezione polmonare si sono mostrate più corte con il sistema digitale rispetto al tradizionale (126,127).

#### **1.4.2.11 Drenaggio del liquido pleurico**

L'ammontare del liquido pleurico perso influenza il tempismo della rimozione del tubo toracico. Tradizionalmente, molti chirurghi considerano come cut-off approssimativamente 200 ml/die, valore sotto al quale è sicuro rimuovere il drenaggio. Questo valore è tuttavia basato più su dogmi che su dati scientifici. Studi su strategie di rimozione incluse nei programmi di fast track si sono dimostrati altrettanto sicuri.

Una soglia più alta di 500 ml/die in seguito ad una lobectomia eseguita tramite VATS ha portato ad un'incidenza di effusioni rilevanti e ricorrenti (che necessitavano di drenaggio o aspirazione) in solo il 2.8% dei pazienti (128).

#### **1.4.2.12 Il numero dei drenaggi toracici**

I chirurghi toracici hanno tradizionalmente usato 2 tubi di drenaggio per drenare lo spazio pleurico dopo una lobectomia. Diversi studi hanno dimostrato che l'utilizzo di un singolo tubo dopo lobectomia è sicuro ed efficace senza differenze nelle effusioni o necessità di reinserimento, ma è molto meno doloroso rispetto a due tubi (129–131). L'utilizzo di un singolo tubo di drenaggio è supportato inoltre dal fatto che le scale del dolore - sia statiche che dinamiche, del dolore - diminuiscono di circa il 40% mentre la funzionalità polmonare aumenta del 13% in seguito alla rimozione del tubo stesso, sia che l'intervento sia stato eseguito tramite metodica VATS che tramite toracotomia. In definitiva in seguito a lobectomia o segmentectomia in VATS è quindi raccomandato l'utilizzo di un solo drenaggio pleurico, posizionato con l'estremità distale in prossimità dell'apice della cavità pleurica. È suggerito un decorso posteriore nelle lobectomie inferiori ed un decorso anteriore nelle lobectomie superiori e del medio. Sarà poi a discrezione del chirurgo valutare possibili eccezioni in cui sarà necessaria l'apposizione di più di un drenaggio, eventualità che comporterebbe l'esclusione del paziente dal protocollo ERAS.

### **1.4.3 Fase post-operatoria**

#### **1.4.3.1 Analgesia post-operatoria**

Il dolore conseguente ad un intervento di chirurgia toracica è spesso severo e può essere dovuto alla retrazione, alla frattura o alla dislocazione delle coste, alla lesione dei nervi intercostali, all'irritazione della pleura o degli spazi intercostali da parte dei tubi di drenaggio. Una strategia analgesica standard e multimodale è necessaria al fine di mantenere il paziente a proprio agio, permettere una mobilitazione precoce e ridurre il rischio di complicazioni polmonari. Una gestione analgesica non ottimale dopo una

toracotomia o una videotoracosopia (VATS) determina infatti la compromissione dell'apparato respiratorio. Potrebbe infatti portare ad un'insufficienza respiratoria secondaria all'immobilizzazione o ad una polmonite a causa della diminuita capacità di clearance delle secrezioni. Il dolore aumenta il rischio immediato per il paziente di andare incontro ad ipossiemia, ipercapnia, aumento del lavoro a carico del miocardio, aritmia ed ischemia. Un dolore molto intenso post-operatorio può anche agevolare lo sviluppo di una sindrome dolorosa post-toracotomia. Per questo, un percorso di recupero accelerato dopo chirurgia deve combinare un approccio analgesico multimodale enterale e parenterale con analgesia regionale e tecniche anestesiologica locali, sempre cercando di evitare l'uso degli oppioidi e i conseguenti effetti collaterali che potrebbero impattare sulla capacità del paziente di raggiungere gli obiettivi del protocollo ERAS, quali la ripresa della motilità intestinale, il recupero funzionale respiratorio, il controllo della nausea e del vomito post-operatorio ed una mobilizzazione precoce (14). Nella Tabella riportata vi è uno schema di trattamento standard (Tabella IV).

Giorno 0	Paracetamolo	1 g	Ogni 6 ore	ev
	Artrosilene	160 mg	6 ore dopo s.o	ev
	Tramadolo	100 mg	a.b. se NRS => 4	ev
Giorno 1	Paracetamolo cpr	1 g	x 3	os
	Brufen cpr	600 mg	x 2	os
	Tramadolo cpr	100 mg	a.b. se NRS => 4	os
Giorno 2	Paracetamolo cpr	1 g	1 g x 3	os
	Brufen cpr	600 mg	600 mg x 2	os
	Tramadolo cpr	100 mg	a.b. se NRS => 4	os
Giorno 3	Paracetamolo cpr	1 g	1 g x 3	os
	Brufen cpr	600 mg	a.b. se NRS => 4	os
	Tramadolo cpr	100 mg	a.b. se NRS => 4 (2 <sup>a</sup> scelta)	os

*Tabella IV. Schema di trattamento standard per il controllo della nausea e del vomito post-operatorio (105)*

L'educazione del paziente è altrettanto importante in quanto dimostrata diminuire la percezione del dolore (15).

### 1.4.3.2 Gestione del drenaggio toracico

La rimozione del drenaggio toracico deve essere effettuata quanto più precocemente possibile. Per i pazienti che entro la terza giornata post-operatoria fossero ancora portatori di drenaggio toracico, a causa di perdite aeree e/o liquide eccessive, è opportuno valutare la dimissione con drenaggio toracico in sede, collegato a valvola di Heimlich, valvola che impedisce il reflusso di aria al paziente, permettendo la continuazione del drenaggio senza la necessità di clampare il catetere. Qualora questo non fosse possibile il paziente uscirà dal protocollo ERAS (Tabella V).

GESTIONE DEL DRENAGGIO TORACICO					
	G -1	G0	G1	G2	G3
DRENAGGIO TORACICO	NA	In aspirazione	A caduta ± rimozione ± rimettere in aspirazione	± rimozione	± rimozione ± dimissione con valvola di Hemlich

Tabella V. Schema per la gestione del drenaggio toracico (132)

### 1.4.3.3 Gestione peri-operatoria dei fluidi

La gestione dei fluidi deve essere effettuata nel periodo pre, intra e post-operatorio (133,134). Nel momento pre-operatorio il carico di carboidrati e l'elusione del digiuno assicurano che il paziente non sia disidratato prima dell'induzione dell'anestesia. Nelle resezioni polmonari, la gestione dei liquidi è complessa in quanto i pazienti sono pronti a sviluppare edema alveolare ed interstiziale. La presenza di una malattia polmonare, in aggiunta ad eventuale chemio radioterapia, ventilazione a singolo polmone, manipolazione diretta del polmone da parte del chirurgo e al fenomeno dell'ischemia da riperfusione può danneggiare il glicocalice e lo strato sottostante di cellule endoteliali, così come influenzare l'epitelio alveolare e il surfattante (135,136). Generalmente, una restrizione del volume dei fluidi di 1-2 ml/kg/h è stata raccomandata sia nel periodo intra-operatorio che post-operatorio, con un bilancio dei fluidi positivo <1500 ml. L'obiettivo è quello di controllare il carico dei fluidi e minimizzare la pressione idrostatica nei capillari polmonari (137). Dall'altra parte, una gestione restrittiva dei fluidi potrebbe portare ad uno stato ipovolemico con inadeguata

perfusione dei tessuti, disfunzione degli organi e insufficienza renale acuta (AKI). Numerosi studi hanno tuttavia evidenziato che regimi restrittivi possono portare ad una condizione di oliguria peri-operatoria ma non sono associati ad aumento del rischio di AKI (138,139). All'interno del protocollo ERAS, i cristalloidi bilanciati sono da preferire rispetto alla soluzione salina al 0.9% (140). Nell'immediato periodo post-operatorio dovrebbe esser posta particolare attenzione al bilancio dei fluidi e al peso corporeo del paziente. Dovrebbero inoltre essere reintrodotti i fluidi per via enterale non appena il paziente è lucido e capace di deglutire (141).

#### **1.4.3.4 Drenaggio urinario**

Il catetere vescicale è spesso usato durante e dopo interventi di chirurgia toracica per monitorare l'output urinario. Tuttavia, in pazienti con una funzione renale nella norma prima dell'intervento, l'output urinario intra-operatorio non predice conseguenze sul sistema renale o AKI (142) e aggiustare un'eventuale oliguria con boli di fluidi non sembra influenzare la funzione renale post-intervento (138,143). Risultati simili sono stati trovati dopo resezione polmonare eseguita tramite VATS (139), suggerendo come la somministrazione dei fluidi per migliorare l'output urinario non è necessaria. In aggiunta il catetere vescicale impedisce una mobilitazione precoce ed è associato ad un maggior rischio di infezioni del tratto urinario (UTI) (144). Il posizionamento del catetere urinario nei pazienti inclusi nel protocollo è quindi da evitare con le uniche eccezioni:

- Pazienti con cardiopatia severa e/o insufficienza renale cronica severa (verosimilmente non includibili nel protocollo per ASA >2)
- Pazienti che, operati nel pomeriggio, rientrano in reparto dopo le 16.00, poiché l'orario pomeridiano del rientro in reparto non consente un'adeguata assistenza alla mobilitazione da parte del personale sanitario.

#### **1.4.3.5 Presa in carico riabilitativa**

La mobilizzazione precoce è una componente intuitiva del programma di recupero accelerato dopo chirurgia atta a contrastare l'insorgenza di numerose complicazioni legate all'immobilizzazione e a diminuire quindi la durata della degenza ospedaliera. L'allettamento è infatti correlato a diverse conseguenze quali il decondizionamento fisico, la diminuzione della massa muscolare, l'aumento del rischio di complicazioni polmonari quali atelettasia e polmoniti e l'aumento del rischio di tromboembolismo venoso (145,146). I tubi di drenaggio, il catetere vescicale, la somministrazione intravenosa di fluidi e un inadeguato controllo del dolore sono importanti barriere per la mobilizzazione precoce.

Il paziente incluso quindi nel protocollo ERAS intraprenderà un programma riabilitativo suddiviso in tre fasi: fase pre-operatoria, immediato post-operatorio e a domicilio. Nella fase pre-operatoria rimane fondamentale il colloquio con il paziente al fine di ridurre l'ansia, lo stress e la paura per l'intervento, nonché hanno un ruolo chiave la raccolta anamnestica e l'esame obiettivo. Durante questa fase, inoltre, il paziente viene informato ed addestrato al corretto uso di devices quali incentivatori di Volume e apparecchi di espirazione a pressione positiva. Si spiegheranno infine gli esercizi respiratori (esercizi di respirazione profonda e tosse auto-assistita con protezione del sito chirurgico, esercizi di espansione toracica, allenamento dei muscoli inspiratori con l'ausilio del coach/esercitatore respiratorio IMT), esercizi di mobilizzazione delle spalle e di correzione posturale ed esercizi che favoriscano l'allenamento aerobico (cyclette con carico progressivo, cyclette da letto, tapis roulant, 5000 passi/die). Nell'immediato post-operatorio dovranno essere valutati giornalmente i parametri ematochimici (con particolare riferimento alla conta dei globuli bianchi e alla PCR), la variazione dell'assunzione farmacologica (con particolare attenzione agli analgesici e all'antibioticoterapia) e le indagini di diagnostica per immagini, quando disponibili. Durante la seduta verranno poi valutati i parametri vitali, in particolare SpO<sub>2</sub> e FC, soprattutto durante la mobilizzazione del paziente. Deve infine essere riportata l'eventuale somministrazione di O<sub>2</sub> e la sua variazione nel tempo o a seconda dell'attività proposta.

## **II. SCOPO DELLO STUDIO**

Lo scopo dello studio è stato quello di analizzare i benefici conseguenti all'applicazione del protocollo ERAS all'interno dell'U.O.C di Chirurgia Toracica dell'Azienda Ospedale - Università Padova di cui possono avvalersi i pazienti sottoposti a resezioni polmonari maggiori, quali segmentectomie o lobectomie, al fine di ridurre i tempi di degenza post-operatoria, le complicanze, e i costi.



### III. MATERIALE E METODI

#### 3.1 Campione analizzato

Lo studio effettuato si è avvalso di un modello di studio osservazionale prospettico il quale ha considerato come popolazione iniziale i pazienti sottoposti a resezione polmonare maggiore presso l'U.O.C di Chirurgia Toracica dell'Azienda Ospedale – Università Padova, operati nel periodo che intercorre tra il 01/01/2021 e il 31/07/2022. Di questi sono stati selezionati solamente i pazienti che rispettassero i criteri di inclusione proposti dal protocollo ERAS ed esposti nella Tabella VI. Tali pazienti sono perciò stati seguiti nel tempo al fine di valutarne gli outcomes clinici in seguito all'applicazione del protocollo ERAS.

CRITERI DI INCLUSIONE NEL PROTOCOLLO
<p style="text-align: center;">Criteri Generali</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Il paziente viene ritenuto in grado di comprendere il protocollo e di rispettarli in tutte le sue parti</li> <li>• Il paziente, dopo essere stato adeguatamente informato, accetta tutte le componenti del protocollo, inclusa la dimissione precoce e l'eventualità di dimissione con drenaggio toracico</li> <li>• Vicinanza geografica</li> <li>• Non controindicazioni alla fisioterapia e mobilizzazione precoce</li> </ul>
<p style="text-align: center;">Criteri Chirurgici</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Resezione polmonare anatomica fino alla lobectomia (bilobectomia esclusa)</li> <li>• Ottime probabilità di condurre l'intervento con tecnica mini-invasiva (VATS)</li> <li>• Qualsiasi diagnosi certa o presunta</li> <li>• Non previste resezioni estese (diaframma, coste)</li> <li>• Includibili anche i pazienti ove è prevista una ricostruzione bronchiale o vascolare, purché vengano rispettati i criteri precedenti</li> </ul>
<p style="text-align: center;">Criteri Anestesiologici</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ASA <math>\leq</math> 2</li> <li>• Non prevista terapia intensiva post-operatoria</li> </ul>

*Tabella VI. Criteri di inclusione nel protocollo ERAS, suddivisi in criteri generali, chirurgici e anestesiologici*

Accanto ai criteri di inclusione, nella delineazione del campione oggetto di studio è stato fondamentale considerare i criteri di esclusione dal protocollo, i quali hanno portato alla fuoriuscita di un importante numero di pazienti dallo studio. Questi possono essere ulteriormente divisi in cause di esclusione che hanno portato al mancato ingresso del paziente all'interno del protocollo, e cause di drop-out, ovvero condizioni che ne hanno determinato la fuoriuscita in momenti successivi. Tra le principali cause di esclusione vi è stata la presenza di un ASA score maggiore di 2, un impedimento tecnologico per un adeguato telemonitoraggio ed il rifiuto da parte del paziente di essere inserito nel programma ERAS. Invece tra le più frequenti cause di drop-out che si sono presentate, si trova la necessità di conversione dell'approccio videotoracoscopico a toracotomico durante l'intervento, la presenza di complicazioni durante il ricovero, uno scarso controllo del dolore, un prolungato periodo di perdite aeree ed infine una mancata compliance al telemonitoraggio. Nella tabella di seguito riportata sono elencate nel completo le cause di esclusione e di drop-out incontrate durante lo studio (Tabella VII).

CAUSE DI ESCLUSIONE
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ASA score &gt; 2</li> <li>• Impedimento tecnologico</li> <li>• Rifiuto del paziente</li> <li>• Comorbidità</li> <li>• Cambiamento dell'indicazione chirurgica</li> <li>• Riprogrammazione delle sale operatorie</li> </ul>
CAUSE DI DROP-OUT
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Complicanze durante il ricovero</li> <li>• Perdite aeree prolungate</li> <li>• Conversione a toracotomia</li> <li>• Non compliance al telemonitoraggio</li> <li>• Necessità di re-intervento</li> <li>• Scarso controllo del dolore</li> </ul>

*Tabella VII. Cause di esclusione e di drop-out riscontrate nel corso dello studio*

Considerando dunque l'insieme dei pazienti presentanti i criteri di inclusione ed escludendo tra questi coloro che hanno durante il loro percorso presentato complicazioni o impedimenti al completamento del protocollo, si è giunti ad un campione composto da 31 pazienti.

Per i pazienti partecipanti allo studio sono state quindi analizzate diverse variabili presentate nella tabella seguente (Tabella VIII).

ANAGRAFICA, ANAMNESI, DIAGNOSI E TRATTAMENTO
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Data di nascita</li> <li>• Sesso</li> <li>• Età all'intervento</li> <li>• Peso, altezza e BMI</li> <li>• Storia di fumo</li> <li>• Charlson Comorbidity Index</li> <li>• Motivo del ricovero (oncologico o non oncologico)</li> <li>• CT/RT neoadiuvante</li> <li>• Spirometria</li> <li>• EGA</li> <li>• ASA score</li> </ul>
GESTIONE PRE-OPERATORIA
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Presenza di anemia al 1° controllo</li> <li>• Correzione dell'anemia</li> <li>• Anemia pre-operatoria</li> <li>• Malnutrizione pre-operatoria</li> <li>• Somministrazione di immuno-drink</li> <li>• Carico di carboidrati pre-operatorio</li> <li>• Valutazione fisiologica pre-operatoria</li> <li>• Barthel dispnea score d'ingresso</li> </ul>
GESTIONE ANESTESIOLOGICA INTRA-OPERATORIA
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Digiuno pre-operatorio</li> <li>• Profilassi antibiotica</li> <li>• Presenza di catetere vescicale</li> <li>• Somministrazione e.v di fluidi riscaldati</li> <li>• Posizionamento di sonda nasofaringea</li> <li>• Score di Apfel</li> <li>• Trattamento del PONV</li> <li>• Tipo di anestesia locoregionale</li> <li>• Presenza o meno di elastomero/peridurale</li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infiltrazione accessi chirurgici</li> <li>• Perdite aeree al ventilatore</li> </ul>
<b>INTERVENTO CHIRURGICO</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lateralità</li> <li>• Numero di accessi VATS</li> <li>• Segmento/lobo resecato/i</li> <li>• Sede di resezione</li> <li>• Durata dell'intervento</li> <li>• Morte perioperatoria</li> <li>• Complicanze intra-operatorie</li> <li>• Giornata di rimozione del drenaggio toracico</li> <li>• Giornata di degenza ospedaliera</li> <li>• Complicanze post-operatorie durante il ricovero</li> <li>• Necessità di re-intervento</li> </ul>
<b>GESTIONE POST-OPERATORIA</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Durata profilassi antibiotica</li> <li>• Ripresa nutrizionale post-operatoria</li> <li>• Giornata rimozione del catetere vescicale</li> <li>• Utilizzo di oppiacei</li> </ul>
<b>CONCLUSIONE RICOVERO</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Giornata di dimissione</li> <li>• Dimissione con drenaggio</li> <li>• Profilassi TVP</li> <li>• Dolore il giorno della dimissione</li> <li>• Barthel dispnea score il giorno della dimissione</li> </ul>

| *Tabella VIII. Variabili analizzate durante lo studio suddivise per fasi del protocollo ERAS*

Tali variabili sono state raccolte tramite il portale informatico Galileo e, in assenza di dati reperibili su tale piattaforma, sono state consultate le cartelle cliniche cartacee. In aggiunta a questi due strumenti è stato possibile raccogliere ulteriori dati dalla piattaforma REDCap, programma web per la raccolta dati e la gestione di database.

### 3.2 Applicazione del protocollo ERAS

Una volta incluso il paziente all'interno del programma ERAS, sono state applicate al percorso terapeutico le varie tappe del protocollo, descritte nell'introduzione. Sono state in particolar modo seguiti gli algoritmi di seguito riportati (Figura 4-7), i quali descrivono in maniera sequenziale i diversi passaggi eseguiti nell'applicazione locale del protocollo presso l'U.O.C Chirurgia Toracica dell'AOUP.

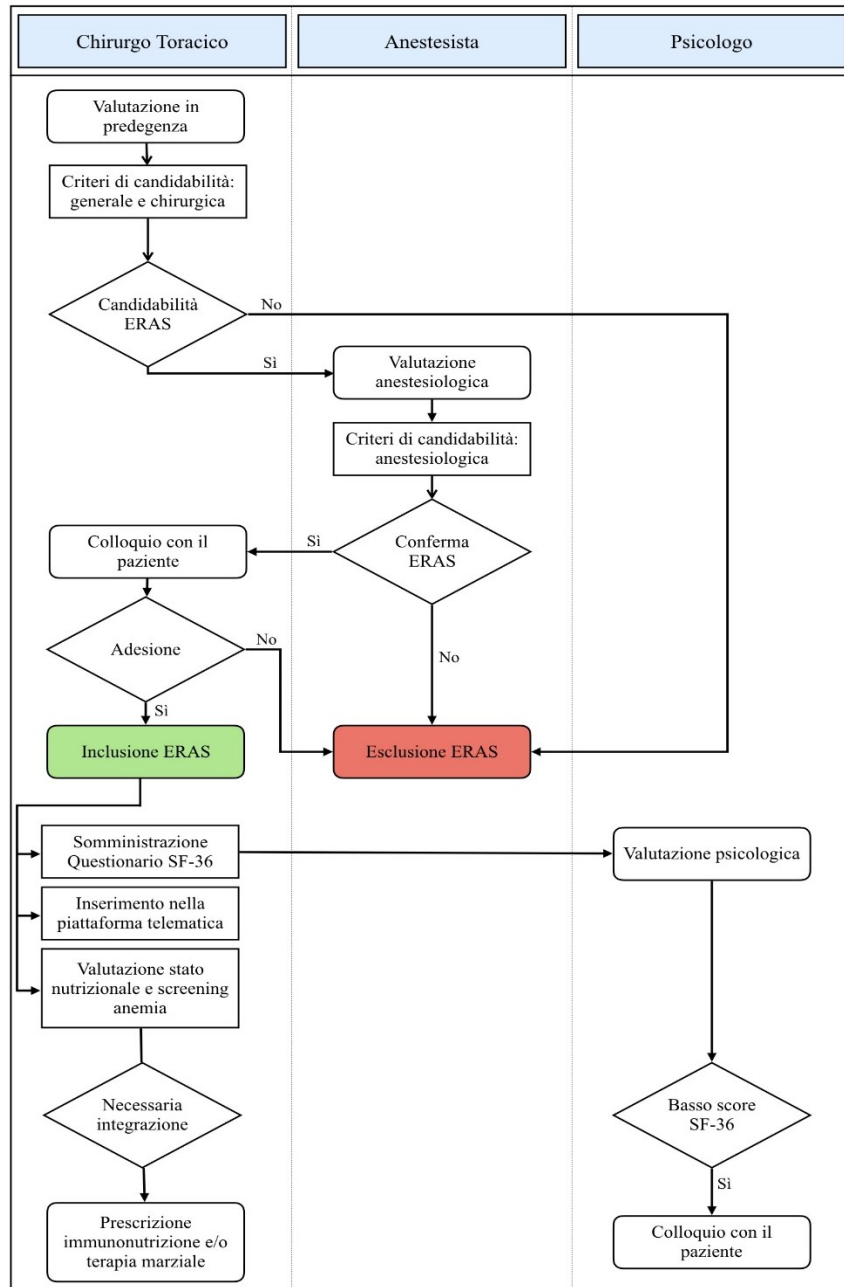


Figura 4. Algoritmo decisionale dell'applicazione del protocollo ERAS nell'U.O.C Chirurgia Toracica dell'AOUP; Ammissione al protocollo

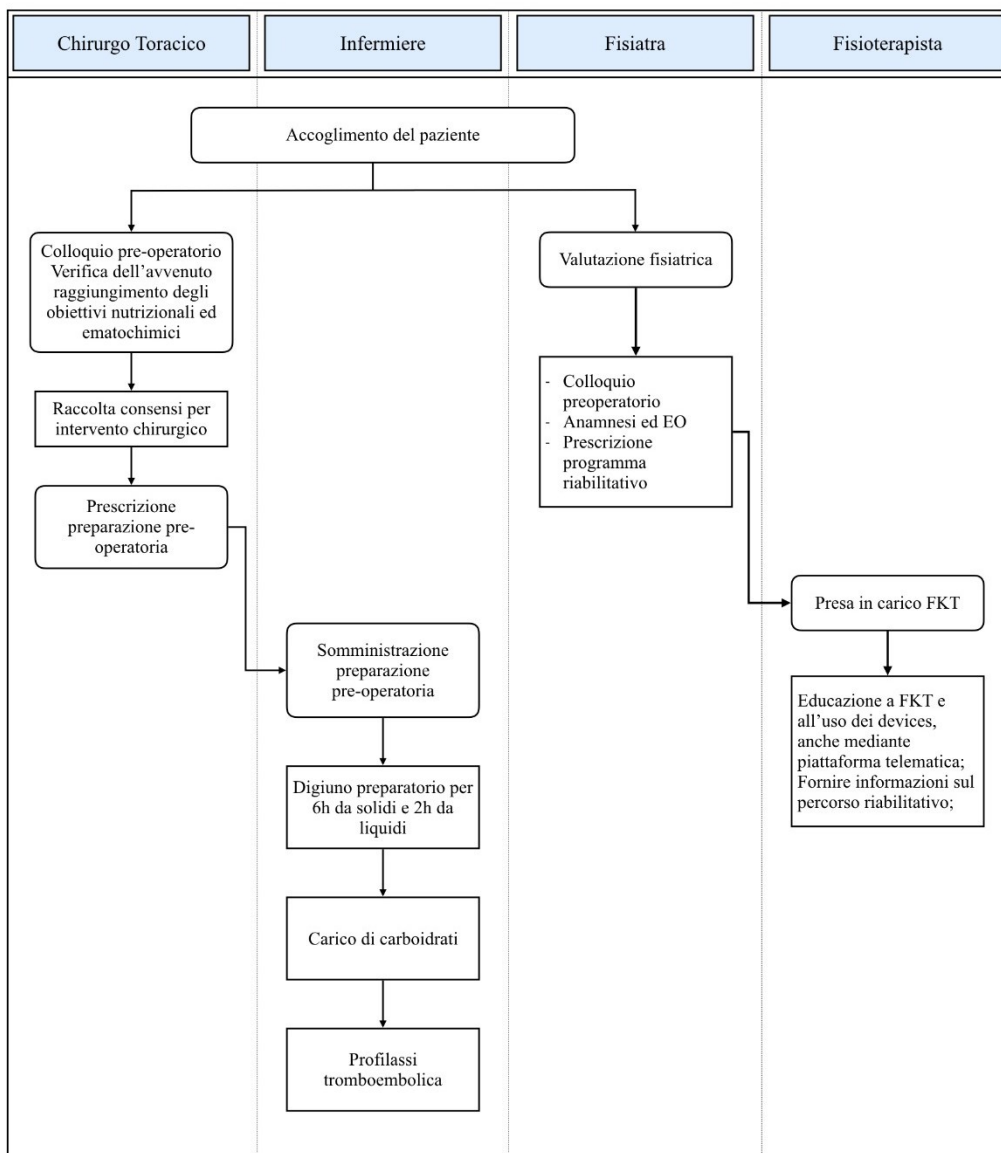


Figura 5. Algoritmo decisionale dell'applicazione del protocollo ERAS nell'U.O.C Chirurgia Toracica dell'AOUP; Fase pre-operatoria

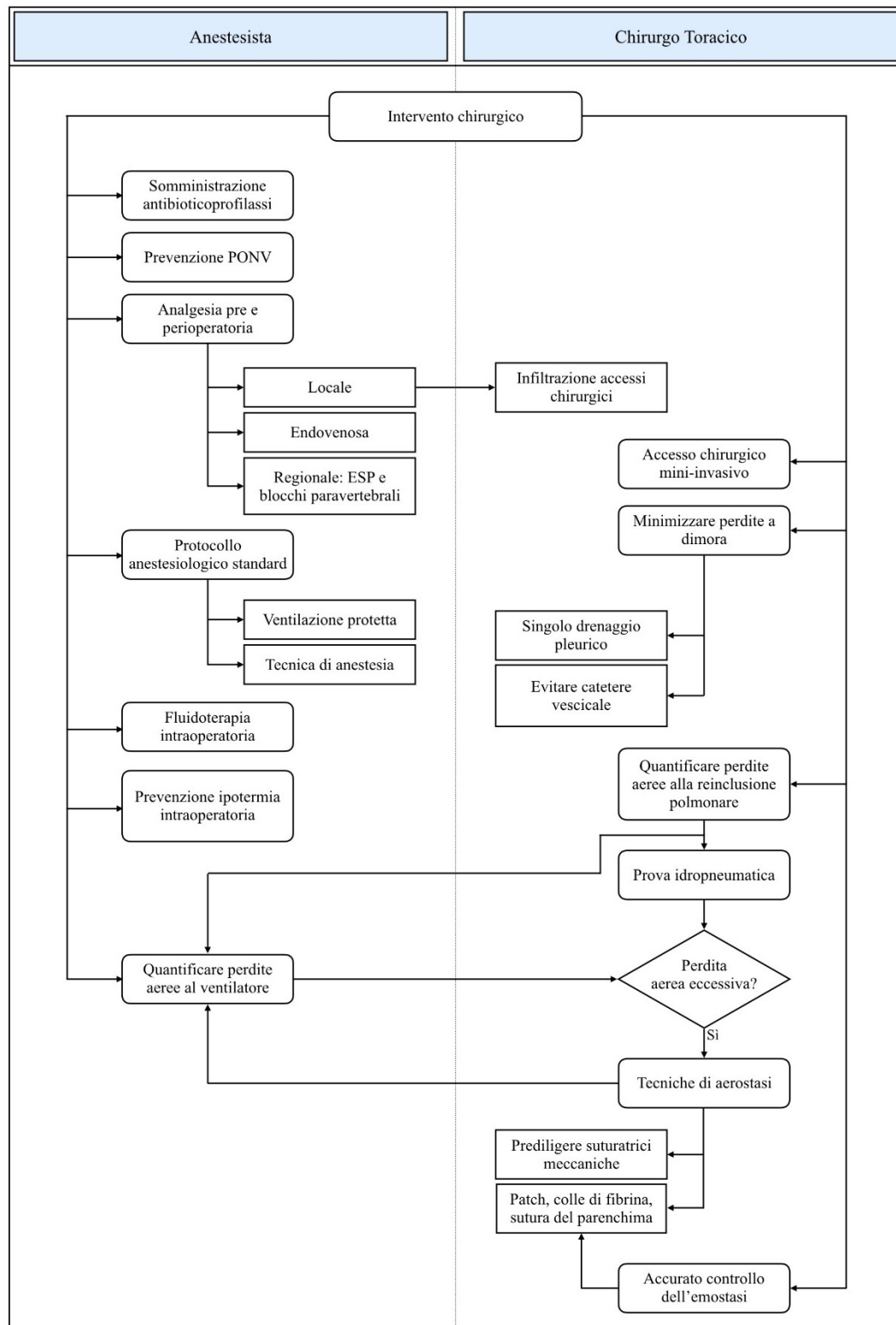


Figura 6. Algoritmo decisionale dell'applicazione del protocollo ERAS nell'U.O.C Chirurgia Toracica dell'AOUP; Fase operatoria

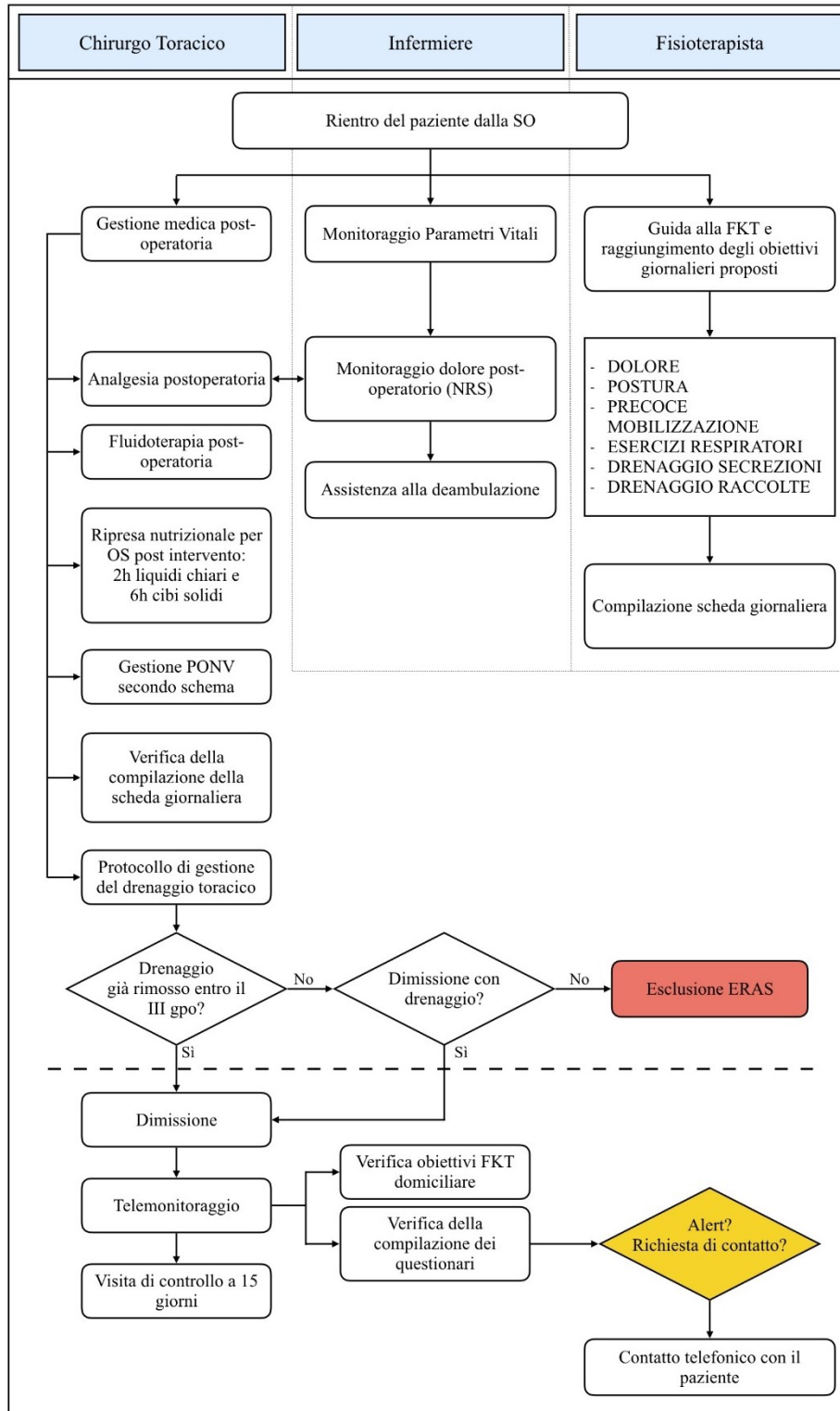


Figura 7. Algoritmo decisionale dell'applicazione del protocollo ERAS nell'U.O.C Chirurgia Toracica dell'AOUP; Fase post-operatoria

### 3.3 Valutazione dell'impatto clinico

Al fine di poter valutare l'impatto clinico dell'applicazione del protocollo esposto, sono stati utilizzati diversi strumenti di seguito riportati:

- Schede di valutazione giornaliera durante il ricovero
- Valutazione del raggiungimento degli obiettivi fisioterapici
- Analisi dell'andamento del telemonitoraggio dopo la dimissione tramite la piattaforma Fast thoracic surgery
- Barthel dispnea score
- Questionario SF-36

#### 3.3.1 Schede di valutazione giornaliera durante il ricovero

La compilazione delle schede di valutazione ed il consulto del diario clinico da parte del terapeuta ha permesso di tracciare l'andamento clinico del paziente durante il ricovero, suddividendo questa fase giorno per giorno e valutandone quotidianamente:

- Livello di sintomatologia dolorosa valutata tramite la *Visual Analogue Scale* (VAS), scala di valutazione del dolore costituita da una linea di 10 cm all'interno della quale è richiesto al paziente di indicare il livello del dolore percepito.
- Presenza o assenza di perdite aeree
- Quantità di liquidi persi
- Rimozione del drenaggio toracico

Tali parametri sono quindi stati valutati al Giorno 0, al Giorno 1, al Giorno 2 ed infine al Giorno 3. Si ricorda infatti che qualora la degenza dovesse oltrepassare i tre giorni, per complicanze sorte dopo l'inclusione del paziente nel protocollo, il soggetto uscirà dal programma di recupero accelerato dopo chirurgia maggiore.

### 3.3.2 Raggiungimento degli obiettivi fisioterapici

Durante le giornate di ricovero è stato inoltre analizzato il raggiungimento degli obiettivi fisioterapici così suddivisi:

- Giornata 0
  - Mantenimento della stazione seduta per un tempo >2h
  - Esecuzione degli esercizi respiratori
  
- Giornata 1
  - Deambulazione assistita per un tratto di 80 metri
  - Esecuzione degli esercizi respiratori
  - Esecuzione di esercizi attivi dei 4 arti
  
- Giornata 2
  - Deambulazione assistita per un tratto > di 80 metri
  - Esecuzione degli esercizi respiratori
  - Esecuzione di esercizi attivi dei 4 arti
  
- Giornata 3
  - Deambulazione assistita per un tratto > di 80 metri
  - Esecuzione degli esercizi respiratori
  - Esecuzione di esercizi attivi dei 4 arti

### 3.3.3 Analisi dell'andamento del telemonitoraggio

La valutazione dell'impatto clinico dell'applicazione del protocollo si è inoltre avvalsa di ulteriori dati raccolti durante il telemonitoraggio post-dimissione. Al momento della dimissione il paziente viene infatti incluso nel programma di telemonitoraggio effettuato tramite la piattaforma informatica "FTTS" *Fast track thoracic surgery*

(<https://www.fasttrackthoracicsurgery.eu/>). Su tale piattaforma il paziente può raccogliere i seguenti parametri giorno per giorno:

- Peso (Kg)
- Temperatura corporea (°C)
- Frequenza cardiaca (bpm)
- Saturazione ossigeno (%)
- Dolore (VAS)

Ciò ha permesso di individuare durante i 15 giorni del telemonitoraggio la presenza o meno di alert, indicativi di valori al di fuori dei range di normalità. Tali complicanze sono state quindi prese in considerazione nell'analisi dei dati per la valutazione dell'impatto dell'applicazione del protocollo sugli outcomes clinici dei pazienti. In particolar modo è stata valutata la giornata del telemonitoraggio in cui l'alert è stato segnalato e la tipologia dello stesso, discernendo tra alterazioni della temperatura corporea, della frequenza cardiaca, della saturazione d'ossigeno o, infine, nella sintomatologia dolorosa.

La piattaforma Fast Track Thoracic Surgery dà inoltre la possibilità al paziente di comunicare con il medico, richiedendo la chiarificazione di dubbi oppure evidenziando complicazioni insorte che esulano dai parametri presentati prima come alert. Le complicazioni lamentate dai pazienti sono state analizzate valutandone la durata (come numero di giornate del telemonitoraggio in cui queste si sono presentate), la tipologia e la gravità. Le tipologie di complicanze analizzate sono state classificate in:

- Polmonare
- Cardiaca
- Neurologica
- Renale
- Infettiva
- Chirurgica
- Psichiatrica
- Vascolare

- Altro

Inoltre, è stata considerata la gravità della complicanza utilizzando il sistema di classificazione secondo Clavien-Dindo, un sistema di classificazione delle complicanze dopo intervento riportato in Tabella IX.

CLASSIFICAZIONE CLAVIEN-DINDO	
Grado	
1	Qualsiasi deviazione dal normale percorso post-operatorio senza la necessità di trattamento farmacologico o chirurgico, endoscopico o radiologico. Trattamenti accettabili includono l'utilizzo di farmaci antiemetici, antipiretici, analgesici, diuretici, elettroliti e l'esecuzione della fisioterapia. Questo grado include anche le infezioni delle ferite aperte a letto del paziente.
2	Necessità di trattamento farmacologico con farmaci non inclusi nel grado I. Necessità di trasfusioni di sangue, antibiotici o nutrizione parenterale totale.
3	Necessità di intervento chirurgico, endoscopico o radiologico
3a	Intervento eseguito anestesia locale/regionale
3b	Intervento eseguito con anestesia generale
4	Complicazioni che mettono a rischio la vita del paziente e che richiedono pertanto il trasferimento in reparto di terapia intensiva
4a	Disfunzione di un solo organo
4b	Disfunzione multiorgano
5	Decesso del paziente

| Tabella IX. Classificazione Clavien-Dindo delle complicanze post-operatorie

### 3.3.4 Barthel-Index e Barthel Dispnea Index

Il Barthel-Index rappresenta una scala di valori composta da 10 item corrispondenti alle comuni attività quotidiane (ADL – Activities of Daily Living) che ha lo scopo di stabilire il grado di indipendenza del paziente. Ad ogni item è attribuito un punteggio di 10 (punteggio massimo totale pari a 100) a seconda se il paziente sia nell'esecuzione di tale attività:

- dipendente: 0 punti
- necessitante assistenza: 5 punti
- indipendente: 10 punti

I vari item sono:

- Alimentazione
- Vestirsi/svestirsi
- Igiene personale
- Fare il bagno/doccia
- Controllo sfinterico intestinale
- Controllo sfinterico vescicale
- Spostamenti sedia-letto
- Utilizzo della toilette
- Mobilità e deambulazione su terreno piano
- Salire o scendere le scale

Tale questionario è stato compilato sia al momento del ricovero, sia al momento della dimissione, consentendo dunque confronti nel cambiamento dell'autonomia del soggetto.

Il Barthel Dispnea Index è invece uno strumento utile, affidabile e sensibile nella misurazione del livello di dispnea percepito dal paziente durante l'esecuzione delle normali attività quotidiane (DLA – Daily Living Activities). È richiesto al paziente di indicare la sensazione di dispnea percepita durante l'esecuzione delle attività descritte precedentemente all'interno del Barthel-Index e di indicare se tale percezione è

- Assente
- Leggera
- Moderata
- Severa
- Massima

Al contrario del Barthel-Index, tale questionario viene compilato sulla piattaforma *Fast Thoracic Surgery* dal paziente al 5° e al 15° giorno di telemonitoraggio.

### 3.3.5 Questionario SF-36

Il questionario SF-36 (*Short Form Health Survey 36*) (Figura 8) è un questionario auto-somministrato, compilato dal paziente stesso, il cui obiettivo è quello di quantificare lo stato generale del paziente e misurarne la qualità di vita. Il questionario proposto in formato cartaceo prevede una serie di domande riguardanti il suo stato di benessere.



#### Questionario per il paziente (SF-36) 1/3

Versione Italiana ufficiale, di Apolone et al. 1997 (progetto IQOLA), dall'originale inglese di Ware and Sherbourne, 1992

Scelga una risposta per ogni domanda

1. In generale direbbe che la Sua salute è....				
<b>Eccellente</b>	<b>Molto buona</b>	<b>Buona</b>	<b>Passabile</b>	<b>Scadente</b>
<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>

2. <b>Rispetto a un anno fa</b> , come giudicherebbe, ora, la Sua salute in generale?				
<b>Decisamente migliore adesso rispetto a un anno fa</b>	<b>Un po' migliore adesso rispetto a un anno fa</b>	<b>Più o meno uguale rispetto a un anno fa</b>	<b>Un po' peggiore adesso rispetto a un anno fa</b>	<b>Decisamente peggiore adesso rispetto a un anno fa</b>
<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>

Le seguenti domande riguardano alcune attività che potrebbe svolgere nel corso di una qualsiasi giornata. Ci dica, scegliendo una risposta per ogni riga, se attualmente la **Sua salute** La limita nello svolgimento di queste attività.

	<b>Sì, mi limita parecchio</b>	<b>Sì, mi limita parzialmente</b>	<b>No, non mi limita per nulla</b>
3. <b>Attività fisicamente impegnative</b> , come correre, sollevare oggetti pesanti, praticare sport faticosi	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
4. <b>Attività di moderato impegno fisico</b> , come spostare un tavolo, usare l'aspirapolvere, giocare a bocce o fare un giro in bicicletta	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
5. Sollevare o portare le borse della spesa	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
6. Salire <b>qualche</b> piano di scale	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
7. Salire <b>un</b> piano di scale	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
8. Piegarsi, inginocchiarsi o chinarsi	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
9. Camminare <b>per un chilometro</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
10. Camminare <b>per qualche centinaia di metri</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
11. Camminare <b>per circa cento metri</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
12. Fare il bagno o vestirsi da soli	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>

**Nelle ultime quattro settimane**, ha riscontrato i seguenti problemi sul lavoro o nelle altre attività quotidiane, **a causa della Sua salute fisica?**

Risponda <b>Sì</b> o <b>No</b> a ciascuna domanda.	<b>Sì</b>	<b>No</b>
13. Ha ridotto <b>il tempo</b> dedicato al lavoro o ad altre attività	<b>1</b>	<b>2</b>
14. Ha <b>reso</b> meno di quanto avrebbe voluto	<b>1</b>	<b>2</b>
15. Ha dovuto limitare alcuni <b>tipi</b> di lavoro o di altre attività	<b>1</b>	<b>2</b>
16. Ha avuto difficoltà nell'eseguire il lavoro o altre attività (ad esempio, ha fatto più fatica)	<b>1</b>	<b>2</b>

**Nelle ultime quattro settimane**, ha riscontrato i seguenti problemi sul lavoro o nelle altre attività quotidiane, **a causa del Suo stato emotivo** (quale il sentirsi depresso o ansioso)?

Risponda <b>Sì</b> o <b>No</b> a ciascuna domanda.	<b>Sì</b>	<b>No</b>
17. Ha ridotto <b>il tempo</b> dedicato al lavoro o ad altre attività	<b>1</b>	<b>2</b>
18. Ha <b>reso</b> meno di quanto avrebbe voluto	<b>1</b>	<b>2</b>
19. Ha avuto un calo di <b>concentrazione</b> sul lavoro o in altre attività	<b>1</b>	<b>2</b>

20. Nelle ultime quattro settimane, in che misura la Sua salute fisica o il Suo stato emotivo hanno interferito con le normali attività sociali con la famiglia, gli amici, i vicini di casa i gruppi di cui fa parte? (Indichi un numero)

<b>Per nulla</b>	<b>Leggermente</b>	<b>Un po'</b>	<b>Molto</b>	<b>Moltissimo</b>
<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>

21. Quanto dolore **fisico** ha provato nelle ultime quattro settimane? (Indichi un numero)

<b>Nessuno</b>	<b>Molto lieve</b>	<b>Lieve</b>	<b>Moderato</b>	<b>Forte</b>	<b>Molto forte</b>
<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>

22. Nelle ultime quattro settimane, in che misura il **dolore** L'ha ostacolata nel lavoro che svolge abitualmente, sia in casa sia fuori? (Indichi un numero)

<b>Per nulla</b>	<b>Molto poco</b>	<b>Un po'</b>	<b>Molto</b>	<b>Moltissimo</b>
<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>

Le seguenti domande si riferiscono a come si è sentito **nelle ultime quattro settimane**. Risponda a ciascuna domanda scegliendo la risposta che più si avvicina al Suo caso.

Per quanto tempo nelle ultime quattro settimane si è sentito...

	<b>Sempre</b>	<b>Quasi sempre</b>	<b>Molto tempo</b>	<b>Una parte del tempo</b>	<b>Quasi mai</b>	<b>Mai</b>
23. Vivace e brillante?	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>
24. Molto agitato?	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>
25. Così giù di morale che niente avrebbe potuto tirarla su?	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>
26. Calmo e sereno?	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>
27. Pieno di energia?	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>
28. Scoraggiato e triste?	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>
29. Sfinito?	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>
30. Felice?	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>
31. Stanco?	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>

32. Nelle ultime quattro settimane, per quanto tempo la Sua salute fisica o il Suo stato emotivo hanno interferito nelle Sue attività sociali, in famiglia, con gli amici? (Indichi un numero)

<b>Sempre</b>	<b>Quasi sempre</b>	<b>Una parte del tempo</b>	<b>Quasi mai</b>	<b>Mai</b>
<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>

Scelga, per ogni domanda, la risposta che meglio descrive quanto siano **Vere** o **False** le seguenti affermazioni.

	<b>Certamente vero</b>	<b>In gran parte vero</b>	<b>Non so</b>	<b>In gran parte falso</b>	<b>Certamente falso</b>
33. Mi pare di ammalarmi un po' più facilmente degli altri	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
34. La mia salute è come quella degli altri	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
35. Mi aspetto che la mia salute andrà peggiorando	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
36. Godo di ottima salute	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>

Figura 8. Questionario SF-36

I risultati di tali questionari sono stati poi inseriti nella piattaforma Orthotoolkit (<https://orthotoolkit.com/sf-36/>), adibita alla conversione delle risposte qualitative in percentuali delle seguenti voci:

- Funzionamento fisico
- Ruolo della salute fisica nella limitazione del soggetto
- Ruolo dei problemi emotivi nella limitazione del soggetto
- Energia/fatigue
- Stato di benessere emotivo
- Funzionamento sociale
- Dolore
- Stato di salute generale
- Cambiamento dello stato di salute

#### **3.4 Analisi statistica dei dati**

Per l'analisi statistica dei dati è stato utilizzato un foglio di calcolo Excel tramite il quale sono stati calcolati i percentili (primo e terzo) e la mediana delle variabili continue prese in considerazione nello studio. Inoltre, sempre tramite Excel sono state costruite tabelle e grafici riportati di seguito.

## IV. RISULTATI

### 4.1 Anagrafica, anamnesi, diagnosi e trattamenti pre-operatori

La popolazione presa in esame nello studio prospettico svolto è stata composta da 31 pazienti di età compresa tra i 20 e i 77 anni (mediana 65, IQR25 53, IQR75 70). Come si può notare nella Tabella X, non vi è stata una netta differenza di sesso. Dei 31 pazienti infatti 15 sono stati di sesso maschile e 16 di sesso femminile. Del campione analizzato 8 pazienti si erano dichiarati “fumatori”, 11 “non fumatori” e 12 “ex-fumatori” (per poter rientrare in tale categoria bisogna aver smesso di fumare da almeno 3 mesi). Quasi la totalità dei pazienti (29 pazienti su 31 – 94%), ha presentato un ASA Score pari a 2, mentre i rimanenti 2 pazienti (6%) avevano un punteggio ASA pari a 1. Nessun paziente ha mostrato un punteggio ASA superiore, in quanto esso avrebbe costituito criterio di esclusione dal protocollo ERAS.

CARATTERISTICHE DEL CAMPIONE – VARIABILI ORDINALI	
	Numero pazienti
Numero totale	31
Sesso	
Maschi	15
Femmine	16
Storia di fumo	
Fumatori	8
Ex fumatori	12
Non fumatori	11
ASA Score	
ASA 1	2
ASA 2	29

| *Tabella X. Caratteristiche del campione analizzato – variabili ordinali*

L'indice di massa corporea (Body Mass Index), calcolato tramite il rapporto del peso espresso in Kg e il quadrato dell'altezza misurata in metri, ha presentato una mediana di 25.07 Kg/m<sup>2</sup>, corrispondente alla categoria di BMI definita come “Sovrappeso” (BMI compreso tra 25 e 29.99), mentre il primo e terzo quartile sono stati rispettivamente di 22,45 e 28,66 Kg/m<sup>2</sup>.

Il Charlson Comorbidity Index (CCI), il cui scopo è quello di classificare le comorbidità che potrebbero influenzare la mortalità post-operatoria, ha mostrato invece come mediana un valore di CCI pari a 3, corrispondente ad una sopravvivenza stimata a 10 anni dall'intervento del 77% (Tabella XI).

CARATTERISTICHE DEL CAMPIONE – VARIABILI CONTINUE			
	mediana	IQR25	IQR75
Età all'intervento (anni)	66	51,5	70
BMI	25,07	22,45	28,66
Charlson Comorbidity Index (nr)	3	2	4

| *Tabella XI. Caratteristiche del campione – variabili continue*

I risultati della spirometria e dell'emogasanalisi (EGA), esami utilizzati per la valutazione della funzionalità polmonare, sono mostrati invece nella Tabella XII.

PARAMETRI RESPIRATORI			
	mediana	IQR25	IQR75
FEV1 (%)	99,5	88,5	100
FEV1/FVC (%)	78,4	74,4	82,2
DLCO/VA (%)	80	65	92
pH	7,41	7,4	7,43
paO2 [mmHg]	82	79,85	93,5
paCO2 [mmHg]	37	36,4	39
SatO2 (%)	97	95,9	97,05

| *Tabella XII. Parametri respiratori misurati prima dell'intervento*

#### 4.2 Gestione pre-operatoria

All'ingresso è stato valutato il Barthel Dispnea Score, i cui valori di mediana, primo e terzo quartile si sono mostrati pari a 100/100 per tutti e tre i valori.

Inoltre, nella fase pre-operatoria si è proceduto allo screening dell'anemia e della malnutrizione. Il numero di pazienti che presentavano tali condizioni e che hanno necessitato la correzione è esposto nella Tabella XIII.

Infine, a 27 pazienti è stato somministrato il carico di carboidrati pre-operatorio, Mentre 25 su 31 sono stati valutati dal fisiatra nella fase pre-operatoria.

GESTIONE PRE-OPERATORIA		
	Numero pazienti	
	Si	No
Anemia al 1° controllo	3	28
Correzione anemia con terapia marziale	3	28
Anemia pre-operatoria	2	29
Malnutrizione	0	31
Immunodrink	12	19
Carico di carboidrati	27	4
Valutazione fisiologica pre-operatoria	25	6

| *Tabella XIII. Gestione pre-operatoria dei pazienti*

#### 4.3 Gestione anestesiológica intra-operatoria

La gestione anestesiológica intra-operatoria del campione analizzato si è distribuita nel seguente modo (Tabella XIV). Si può notare come il 9,7% del campione abbia necessitato dell'inserimento del catetere vescicale e come invece per nessun paziente vi è stato il bisogno del posizionamento di una sonda nasofaringea.

GESTIONE ANESTESIOLOGICA INTRA-OPERATORIA	
	Numero pazienti
Digiuno pre-operatorio	
< 8 ore	10
> 8ore	21
Profilassi antibiotica	
Singola dose	28
Seconda dose entro 24h	3
Catetere vescicale	
Si	3
No	28
Posizionamento di sonda nasofaringea	
Si	0
No	31

| *Tabella XIV. Gestione anestesiológica intra-operatoria*

Nella Tabella XV si può vedere invece la distribuzione del punteggio ottenuto allo Score di Apfel e, di conseguenza, il relativo schema terapeutico per il trattamento della nausea e del vomito post-operatorio applicato.

GESTIONE ANESTESIOLOGICA - PONV		
Score di Apfel	Trattamento PONV	Numero pazienti
0	Ondansetron	13
1	Ondansetron + Desametasone	14
2	Ondansetron + Desametasone + Propofol	3
3	Ondansetron + Desametasone + Propofol + Ond. post SO	1
4	Altro	0

*Tabella XV. Gestione della PONV durante la fase anestesiologica intra-operatoria in correlazione allo score di Apfel ottenuto*

La tipologia di anestesia locoregionale più utilizzata all'interno del campione è stato il blocco del piano spinale (ESP), usata nel 55% dei pazienti. Seguono il blocco del nervo intercostale (29%) e il blocco del nervo paravertebrale (10%). In 2 pazienti su 31 (6%) non è stato utilizzato nessun tipo di anestesia locoregionale (Tabella XVI).

TIPO DI ANESTESIA LOCOREGIONALE	
	Numero pazienti
Nessuno	2
Blocco paravertebrale	3
Blocco del nervo intercostale	9
ESP	17
Blocco del piano anteriore del serrato	0

*Tabella XVI. Tipo di anestesia locoregionale utilizzata*

In 9 pazienti è stato utilizzato l'elastomero/peridurale per l'infusione endovenosa continua di farmaci. In 23 pazienti è stata invece necessaria l'infiltrazione degli accessi chirurgici.

Infine, nella fase intra-operatoria, la mediana delle perdite aeree al ventilatore misurate in mL/min, è risultata essere di 0 mL/min, l'IQR25 di 0 mL/min e l'IQR75 di 11,5 mL/min.

#### 4.4 Intervento chirurgico

Il 45% degli interventi svolti nei pazienti coinvolti è stato eseguito a livello del polmone destro, mentre il restante 55% ha interessato il polmone sinistro. Non ci sono stati interventi che coinvolgessero entrambi i lati. L'approccio videotoracoscopico utilizzato è stato per la maggior parte dei casi di tipo triportale (81%) mentre gli interventi restanti hanno utilizzato un approccio VATS a due accessi. Non sono stati eseguite VATS con un unico accesso. La mediana relativa alla durata dell'intervento chirurgico è stata di 90 minuti.

Per quanto riguarda invece la tipologia di intervento, la totalità dei casi si distribuisce equamente tra lobectomie (52%) e segmentectomie (48%). Anche le sedi di intervento sono distribuite in maniera più o meno omogenea lungo il campione, come è possibile vedere dalla Tabella XVII.

CARATTERISTICHE DELL'INTERVENTO – VARIABILI ORDINALI	
	Numero pazienti
Lato	
Destro	14
Sinistro	17
Bilaterale	0
Numero accessi VATS	
Biportale	6
Triportale	25
Tipo di intervento sul polmone	
Lobectomia	16
Segmentectomia	15
Sede di resezione	
LSD (Lobo superiore destro)	7
LM (Lobo medio)	4
LID (Lobo inferiore destro)	6
LSS (Lobo superiore sinistro)	6
LIS (Lobo inferiore sinistro)	8

| *Tabella XVII. Caratteristiche dell'intervento chirurgico – variabili ordinali*

Un solo paziente ha avuto una complicanza intra-operatoria – lacerazione della vena cava superiore, prontamente clampata – così come un solo paziente ha avuto una complicanza post-operatoria durante il ricovero.

Non c'è invece stata necessità di re-intervento per nessun paziente né tantomeno ci sono stati casi di morte peri-operatoria.

I risultati delle ulteriori variabili continue analizzate nella fase operatoria sono esposti nella Tabella XVIII.

FASE OPERATORIA – VARIABILI CONTINUE			
	mediana	IQR25	IQR75
Giornata Rimozione DT (n)	1	1	2
Giornate perdita aerea (n)	0	0	1
Giornate degenza ospedaliera (n)	5	3,5	5
Giornata dimissione (gpo)	2	2	3

| Tabella XVIII. Caratteristiche della fase operatoria – variabili continue

#### 4.5 Gestione post-operatoria

Nella fase post-operatoria si è posta particolare attenzione alla giornata di rimozione del catetere vescicale, qualora presente (mediana 1<sup>a</sup> giornata, IQR25 1<sup>a</sup> giornata, IQR75 1<sup>a</sup> giornata), nonché alla durata della profilassi antibiotica, alla ripresa nutrizionale e all'utilizzo di farmaci oppiacei (Tabella XIX).

GESTIONE POST-OPERATORIA	
	Numero pazienti
Durata profilassi antibiotica	
<24 ore	25
>24 ore	6
>72 ore	0
>5 giorni	0
Ripresa nutrizionale	
<12 ore	18
>12 ore	13
Utilizzo di oppiacei	
No	12
<12 ore	17
>12 ore	2

| Tabella XIX. Gestione post-operatoria – variabili ordinali

#### 4.6 Valutazione del ricovero

Durante il ricovero sono stati valutati per ogni giornata (Giorno 0, Giorno 1, Giorno 2, Giorno 3) il dolore percepito dal paziente, le perdite liquide dal drenaggio toracico, la presenza di perdite aeree e, infine, è stata registrata la giornata in cui è stato possibile rimuovere il drenaggio toracico. I risultati dei valori ottenuti sono visibili nella Tabella XX e nella Tabella XXI.

VALUTAZIONE DEL RICOVERO – VARIABILI CONTINUE			
	mediana	IQR25	IQR75
Dolore (VAS)			
Giorno 0	4	3	6
Giorno 1	3	2	5
Giorno 2	3	2	4,75
Giorno 3	2	1	4
Giorno della dimissione	3	1,5	4
Perdite liquide (ml)			
Giorno 0	50	20	70
Giorno 1	185	90	232,5
Giorno 2	190	100	275
Giorno 3	50	25	75

Tabella XX. Valutazione del ricovero – variabili continue

VALUTAZIONE DEL RICOVERO – VARIABILI ORDINALI		
	Numero pazienti	
	Sì	No
Perdite aeree		
Giorno 0	8	23
Giorno 1	4	26
Giorno 2	1	7
Giorno 3	0	2
Rimozione del Drenaggio Toracico		
Giorno 0	1	30
Giorno 1	23	7
Giorno 2	5	2
Giorno 3	2	0

Tabella XXI. Valutazione del ricovero – variabili ordinali

#### 4.7 Fisioterapia post-operatoria

I risultati relativi al periodo di fisioterapia post-operatoria sono mostrati in base al raggiungimento o meno degli obiettivi fisioterapici durante le giornate di ricovero.

La mobilizzazione precoce del paziente, con lo svolgimento di esercizi fisioterapeutici prima delle 24h, rappresenta un elemento fondamentale all'interno del protocollo. Nessun paziente è stato infatti mobilizzato oltre le 24h, e le tempistiche della fisioterapia si sono distribuite nel seguente modo (Tabella XXIII).

TIMING FISIOTERAPIA	
	Numero di pazienti
Entro 4h	5
Entro 8h	9
Entro 12h	8
Entro 24h	9
Oltre 24h	0

| *Tabella XXIII. Timing della fisioterapia post-operatoria*

Come si può vedere dalla Tabella XXIV, gli obiettivi sono stati raggiunti per la maggior parte dei pazienti.

RAGGIUNGIMENTO DEGLI OBIETTIVI FISIOTERAPICI		
	Numero pazienti	
	Sì	No
Giorno 0		
Stazione seduta >2h	26	5
Esercizi respiratori	25	6
Giorno 1		
Deambulazione assistita 80 m	31	0
Esercizi respiratori	30	1
Esercizi attivi dei 4 arti	29	2
Giorno 2		
Deambulazione autonoma >80m	30	0
Esercizi respiratori	30	0
Esercizi attivi dei 4 arti	29	1
Giorno 3		
Deambulazione autonoma >80m	11	0
Esercizi respiratori	11	0
Esercizi attivi dei 4 arti	11	0

*Tabella XXIV. Raggiungimento degli obiettivi fisioterapici nella giornata 0, giornata 1, giornata 2 e giornata 3 post-operatoria. Si può notare come il campione non è costante in quanto parte dei pazienti sono stati dimessi prima della 2<sup>a</sup> o 3<sup>a</sup> giornata post-operatoria*

#### **4.8 Conclusione del ricovero**

Al termine del ricovero nessun paziente è stato dimesso con il drenaggio toracico ancora in sede e a 10 pazienti (32%) è stata protratta la profilassi antibiotica oltre la dimissione. Il Barthel Dispnea Score al momento della dimissione non è variato rispetto al punteggio ottenuto all'ingresso (mediana 100, IQR25 100, IQR75 100).

Almeno il 50% dei pazienti è stato dimesso in seconda giornata post-operatoria (IQR25 2, IQR75 3).

#### **4.9 Telemonitoraggio**

Tutti i pazienti costituenti il campione, al termine del loro percorso di cura, sono stati inclusi nel telemonitoraggio, con una compliance tuttavia variabile. Solo 13 di essi (42%) ha completato il percorso di telemonitoraggio per tutti i 15 giorni previsti, 12 (38%) per un periodo compreso tra 10 e 14 giorni, 3 pazienti (10%) per un periodo inferiore a 10 giorni mentre altri 3 pazienti (10%) non sono stati complianti al telemonitoraggio.

Durante il monitoraggio 4 pazienti (13%) hanno avuto complicanze di cui una è stata di tipo chirurgico, una di tipo vascolare e due sono state complicanze di altro tipo. La giornata in cui si sono verificate queste complicanze ha un valore di mediana pari a 2,75 (IQR25 1,75; IQR75 3,5).

La gravità delle complicanze è stata classificata secondo la classificazione di Clavien-Dindo e i risultati ottenuti dal campione sono stati i seguenti (Tabella XXV).

GRAVITÀ COMPLICANZE SECONDO CLAVIEN-DINDO	
Grado	Numero pazienti
0	25
1	3
2	0
3	0
3a	1
3b	0
4	0
4a	0
4b	0
5	0

*Tabella XXV. Valutazione della gravità delle complicanze secondo la classificazione di Clavien-Dindo. Si rimanda alla Tabella IX nella sezione “III. Materiali e Metodi” per l’esposizione della classificazione*

Accanto alle complicanze, 13 pazienti (42%) hanno inserito almeno un alert nella piattaforma *Fast track thoracic surgery*. Di questi 1 lamentava un’alterazione della temperatura corporea, 4 pazienti segnalavano un aumento della frequenza cardiaca, 2 pazienti un abbassamento della saturazione di ossigeno ed infine 6 pazienti registravano una sintomatologia dolorosa. La sintesi del telemonitoraggio è presentata nella Tabella XXVI.

SINTESI TELEMONITORAGGIO			
	mediana	IQR25	IQR75
Giornata complicanza (nr)	2,5	1,75	3,5
Giornata alert dalla dimissione	5	2	10
Barthel Dispnea score a 7 giorni (nr/100)	93,5	46,25	100
Barthel Dispnea Score a 15 giorni (nr/100)	89	56	97

*Tabella XXVI. Sintesi del telemonitoraggio*

Nonostante le complicazioni, per nessun paziente è stato necessario intervenire ricoverando nuovamente il soggetto.

Dei 31 pazienti inclusi nel telemonitoraggio, infine, 25 (81%) hanno completato il Questionario sulla qualità della vita al termine del telemonitoraggio, i cui risultati sono esposti nella Tabella XXVII.

QUESTIONARIO QoL AL TERMINE DEL MONITORAGGIO			
	mediana	IQR25	IQR75
Physical functioning (%)	75	57,5	90
Role limitations due to physical health (%)	25	0	37,5
Role limitations due to emotional problems (%)	0	0	100
Energy/fatigue (%)	50	40	62,5
Emotional well-being (%)	68	52	82
Social functioning (%)	75	50	87,5
Pain (%)	55	22,5	55
General health (%)	60	45	70
Health change (%)	25	25	50

*Tabella XXVII. Questionario sulla qualità della vita somministrato alla fine dei 15 giorni di telemonitoraggio*



## V. DISCUSSIONE

Il protocollo ERAS nasce con l'obiettivo primario di gestire in modo ottimale l'intero percorso peri-operatorio del paziente. Il programma mira, perciò, a riconoscere i fattori che influiscono in maniera negativa sul recupero post-operatorio allungando di conseguenza il periodo di degenza ospedaliera (Length Of Stay). Un aumento del LOS è infatti associato ad un aumento delle complicazioni mediche e ad un maggior consumo di risorse, sia economiche che di personale sanitario (147).

Il programma ERAS, nel contesto della chirurgia generale applicato alle gastresezioni e alle resezioni coliche (148), ha dimostrato ridurre la degenza di 1 giorno e ha portato ad una riduzione del tasso di complicanze post-operatorie del 60% (149). Il tasso di re-ricovero invece, così come il tasso di mortalità, contrariamente a quanto era stato supposto, non si è dimostrato essere superiore nei pazienti ERAS rispetto ai pazienti in cui non era stato applicato il protocollo (150).

In virtù di questi risultati, tale approccio si è esteso ad altre specialità chirurgiche (151,152), quali la chirurgia ginecologica (153), ortopedica (154), urologica (155), pediatrica (156) e molte altre. Anche nella Chirurgia Toracica (157) è stato applicato il programma ERAS con risultati altrettanto positivi (158).

Lo studio svolto ha quindi voluto analizzare l'impatto clinico dell'applicazione del protocollo all'interno dell'U.O.C di Chirurgia Toracica presso l'AOU. Per far ciò si è posta particolare attenzione alla valutazione dell'outcome clinico, misurato tramite diversi sistemi di valutazione qualitativi e quantitativi, somministrati sia durante il ricovero sia nei 15 giorni successivi alla dimissione.

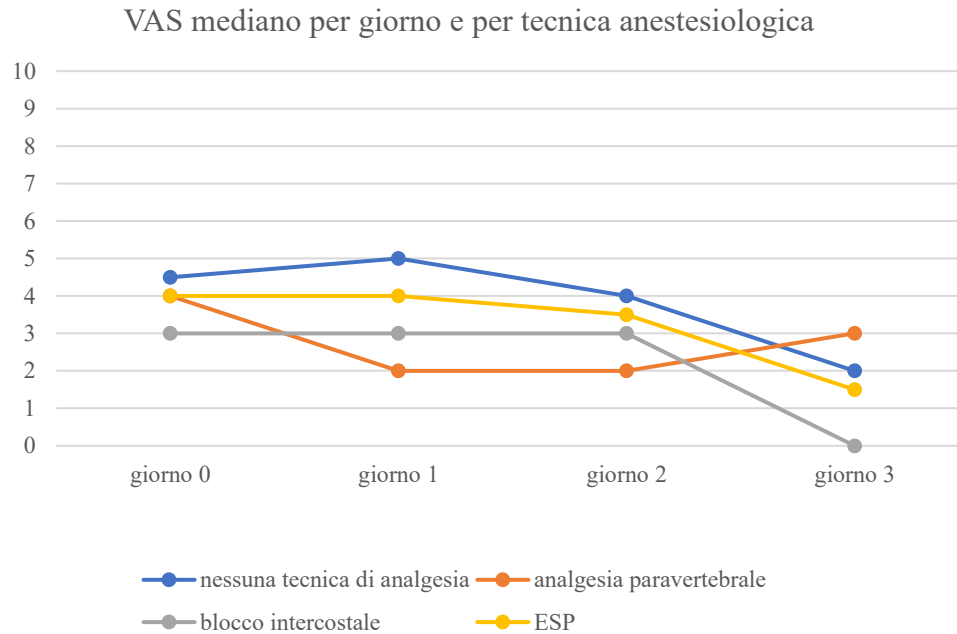
Sebbene un approccio chirurgico mini-invasivo (VATS) è stato applicato a tutti i pazienti del campione studiato, sono stati necessari ulteriori accorgimenti per ridurre il dolore post-operatorio. La VATS è infatti associata ad un tasso minore di complicanze post-operatorie e ad un maggior tasso di sopravvivenza complessiva rispetto alla chirurgia open (159-161), ma il rischio di sviluppare complicanze polmonari post-operatorie (PPC) rimane comunque presente, in particolar modo nei pazienti fumatori (162). Nel protocollo ERAS, dunque, rimane fondamentale la collaborazione tra

l'anestesista e il chirurgo affinché venga prevenuto al meglio il dolore post-operatorio, in quanto principale fattore negativo sull'outcome clinico e sull'efficacia del protocollo stesso. L'anestesia locoregionale (LA) ha mostrato benefici significativi nel controllo del dolore in confronto al solo utilizzo sistemico degli oppioidi (163), il quale, all'interno del protocollo ERAS, dovrebbe essere ridotto il più possibile (164).

Le tecniche di anestesia locoregionale utilizzate nello studio sono state principalmente il blocco del piano spinale (ESP), usata nel 55% dei pazienti e il blocco del nervo intercostale (29%). Il blocco del nervo paravertebrale è stato usato nel 10% dei pazienti mentre in 2 pazienti non è stato utilizzato nessun tipo di anestesia locoregionale.

In letteratura è infatti ampiamente dimostrato come l'utilizzo di blocchi regionali è stato associato ad una diminuzione della necessità di narcotici nel periodo post-operatorio e alla diminuzione dei relativi effetti indesiderati quali, ad esempio, costipazione, delirio e ritenzione urinaria, effetti che possono determinare un prolungamento dell'ospedalizzazione (165). Il blocco ESP è un nuovo approccio per il controllo del dolore la cui letteratura, riguardante il suo utilizzo nella chirurgia toracica, è ancora esigua, a differenza di quella relativa al suo impiego in altre discipline (166-168). Tale blocco si è dimostrato essere più sicuro sia dell'anestesia epidurale sia del blocco paravertebrale, in quanto l'iniezione e il posizionamento del catetere sono raramente associati ad eventi avversi quali ematoma epidurale, cefalea, ritenzione urinaria o ipotensione, derivanti dalla somministrazione di farmaci nel neuroasse (169).

Nel campione analizzato dallo studio, tuttavia, il blocco del nervo intercostale, così come l'anestesia paravertebrale, ha portato ad una minore sintomatologia dolorosa (valutata tramite la scala visuo-analogica del dolore) post-operatoria rispetto all'ESP. Come si può notare dal grafico sottostante (Figura 9), infatti, i valori delle mediane risultano inferiori lungo tutte le giornate di ricovero, ad eccezione del terzo giorno, in cui il valore mediano del dolore nei pazienti con ESP risulta inferiore a quello dei pazienti in cui è stata impiegata un'analgia paravertebrale.



*Figura 9. Distribuzione del dolore secondo scala VAS nelle giornate di ricovero post-operatorio in relazione al tipo di anestesia locoregionale utilizzata*

Un adeguato controllo del dolore fin dalle prime giornate post-operatorie è fondamentale per evitare l'insorgenza del dolore cronico post-chirurgico (CPSP), definito come un dolore che si sviluppa in seguito all'intervento e che permane per almeno 3 mesi, avendo prima escluso altre possibili cause (ad esempio infezioni) o il riacutizzarsi di un sintomo preesistente (170). Sono stati evidenziati in letteratura diversi fattori di rischio per lo sviluppo di CPSP quali un'età <60 anni, il sesso femminile ed un tempo prolungato di mantenimento del drenaggio toracico ( $\geq 4$  giorni)(171), nonché una storia di fumo, l'utilizzo di accesso VATS triportale rispetto ad un accesso uniportale ed una maggiore durata d'intervento (172). L'importanza della prevenzione dell'insorgenza del dolore cronico post-chirurgico è evidenziata dal suo impatto sulla qualità della vita del paziente.

Nessuno dei pazienti valutati nello studio ha sviluppato CPSP, al contrario la sintomatologia dolorosa è diminuita lungo le giornate di ricovero (Figura 10).

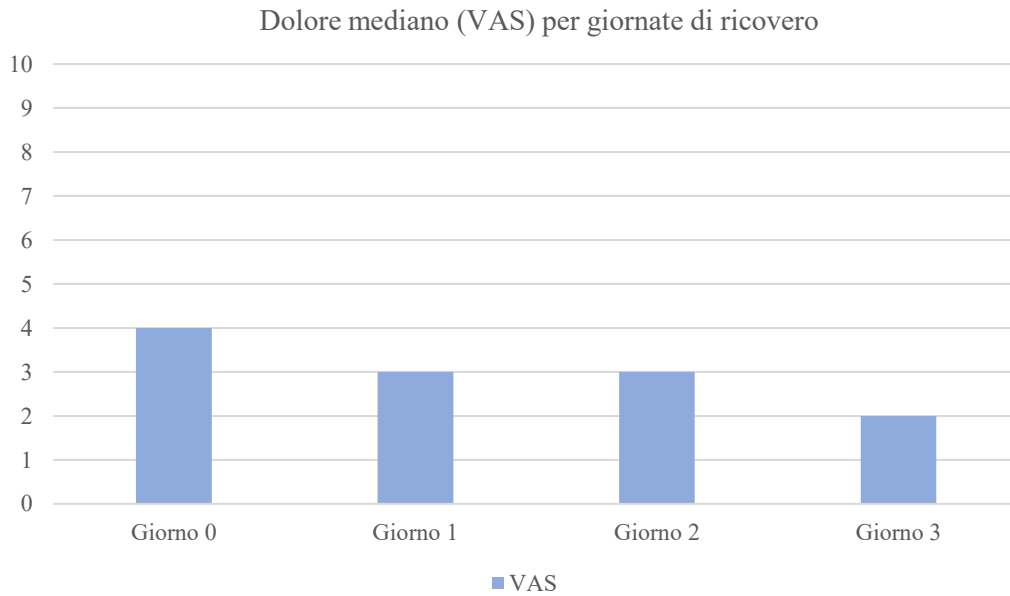


Figura 10. Distribuzione del valore mediano della Visual Analogue Scale del dolore (ordinata) nelle giornate di ricovero post-operatorio (ascissa)

Un importante fattore che ha contribuito a tale diminuzione è stata la precoce rimozione del drenaggio toracico. Come si può infatti notare dai dati raccolti e dal grafico sottostante (Figura 11), nessun paziente ha avuto il drenaggio toracico in sede oltre la 3<sup>a</sup> giornata post-operatoria.

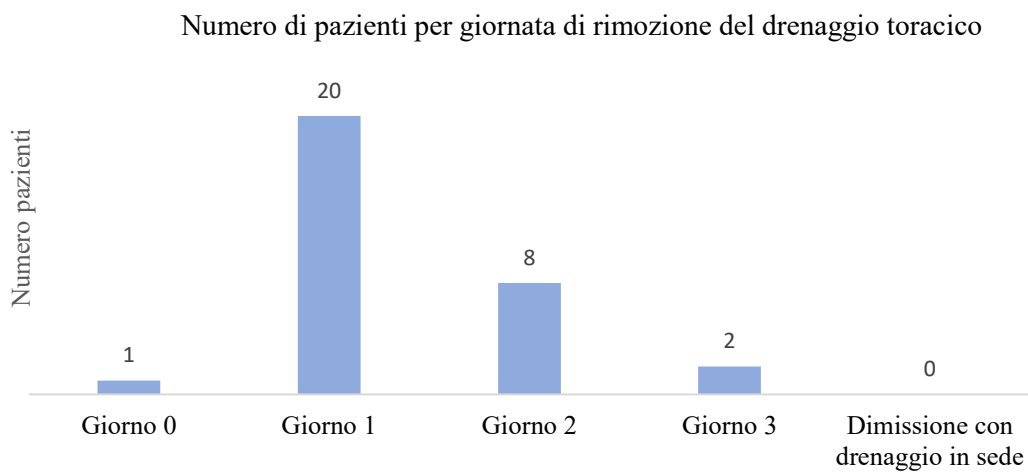
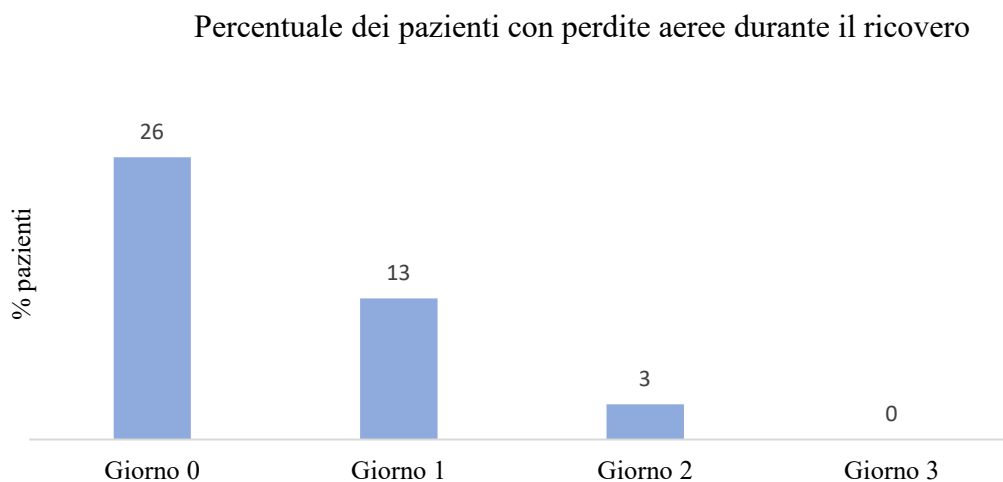


Figura 11. Giornata di rimozione del drenaggio toracico. Il grafico pone in ascissa il giorno post-operatorio e in ordinata il numero di pazienti a cui è stato rimosso il drenaggio nel giorno indicato

La presenza del tubo di drenaggio nella cavità pleurica è infatti strettamente correlata a complicazioni post-operatorie come una sintomatologia dolorosa e il rischio di infezione, le quali possono determinare un prolungamento dell'ospedalizzazione (173). Nonostante gli evidenti vantaggi della rimozione precoce, ci sono criteri specifici per individuare i pazienti in cui questa può essere eseguita. Tra questi vi sono (I) l'assenza di perdite aeree dalla cavità toracica, (II) l'assenza di effusioni pleuriche purulente e (III) l'assenza di atelettasia alla radiografia (174). Tutti i criteri sono stati soddisfatti all'interno del campione (Figura 12), potendo quindi permettere la precoce rimozione del drenaggio toracico.



*Figura 12. Percentuale dei pazienti (ordinata) che hanno presentato durante il ricovero perdite aeree e relativa giornata (ascissa)*

La rimozione precoce del drenaggio toracico consente inoltre la mobilitazione precoce del paziente, elemento fondamentale all'interno del programma ERAS. Tale obiettivo può essere ostacolato inoltre dalla presenza di catetere urinario e dalla somministrazione endovenosa di fluidi. Questi elementi sono stati presi in considerazione nello studio, applicandoli solo quando strettamente necessario (solo 3 pazienti del campione hanno avuto il catetere urinario, rimosso entro la prima giornata post-operatoria).

La mobilitazione del paziente permette da una parte di evitare gli effetti di decadimento di diversi organi dovuti all'allettamento (175), dall'altra permette di

migliorare la funzione muscolare e di diminuire il rischio di complicanze tromboemboliche (176). In aggiunta, il passaggio dalla posizione supina a quella seduta, o in piedi, permette di migliorare la funzione polmonare del paziente (177-180). È noto infatti come dopo interventi maggiori di chirurgia toracica la funzionalità polmonare diminuisca (181), soprattutto a causa del dolore e della risposta infiammatoria conseguente all'intervento.

Nello studio la mobilizzazione precoce - avvenuta per tutti i pazienti entro le 24 ore - è stata valutata tramite il raggiungimento degli obiettivi fisioterapici, esposti nella sezione "III. Materiali e Metodi", durante le giornate di ricovero. Le caratteristiche anamnestiche dei pazienti insieme all'applicazione del programma ERAS ha permesso alla maggioranza dei pazienti di completare gli obiettivi proposti (Figura 13).

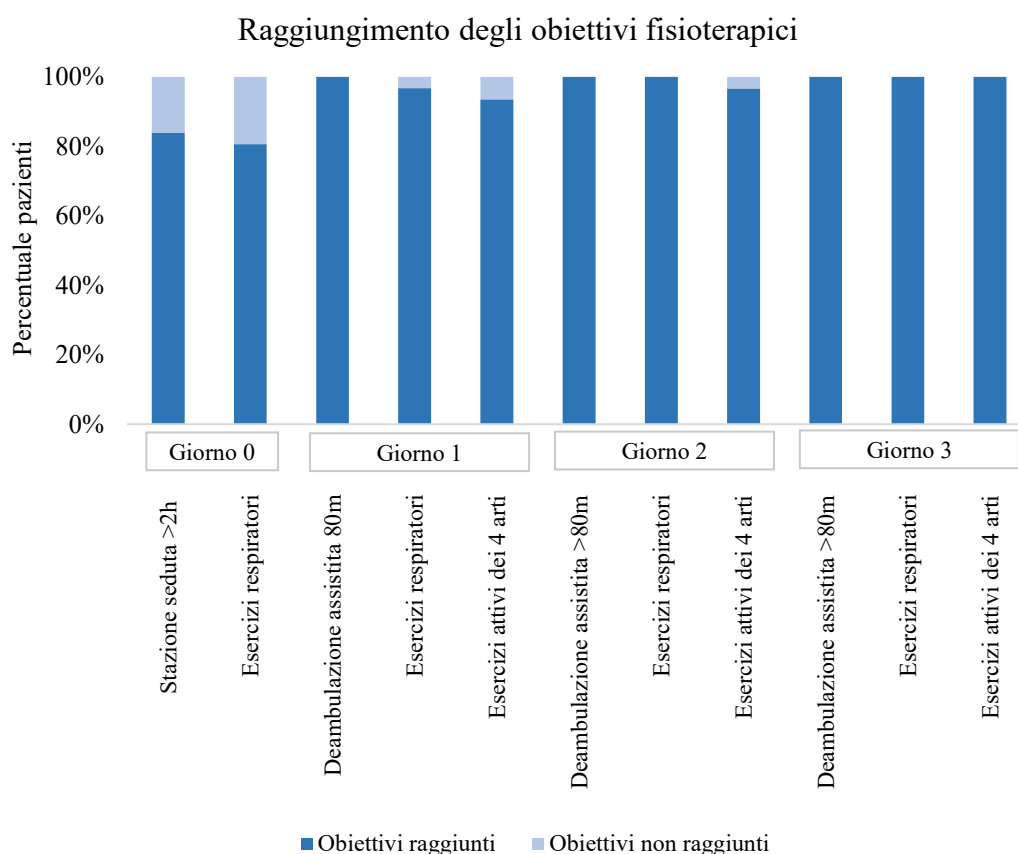


Figura 13. Percentuale dei pazienti che hanno raggiunto gli obiettivi fisioterapici suddivisa per giorno post-operatorio e tipologia di obiettivo

In conclusione, le indicazioni contenute all'interno delle diverse fasi del protocollo ERAS hanno portato ad una diminuzione del LOS e ad una diminuzione delle complicanze post-operatorie (182). Tuttavia, se in letteratura ci sono numerosi studi volti a sostenere quanto appena esposto, non ci sono altrettanti studi che abbiano posto il loro focus sul periodo successivo alla dimissione. Ciò rappresenta un limite in quanto è stato dimostrato che programmi di supporto telematico influenzano la qualità di vita del paziente, migliorandone la soddisfazione e consentendo l'esposizione di dubbi e necessità (183). In quest'ottica la Chirurgia Toracica dell'AOUP ha implementato il protocollo ERAS, prevedendo un periodo di telemonitoraggio della durata di 15 giorni dopo la dimissione. Durante questo periodo il paziente può prendere contatto telefonico con il personale medico e segnalare eventuali problematiche tramite una piattaforma di messaggistica. Al termine del telemonitoraggio viene infine somministrato il questionario SF-36 per la valutazione della qualità di vita del paziente. Il limite dei risultati ottenuti – esposti in Figura 14 e confrontati con i risultati della popolazione generale (184) – sono principalmente legati al ridotto periodo di telemonitoraggio.

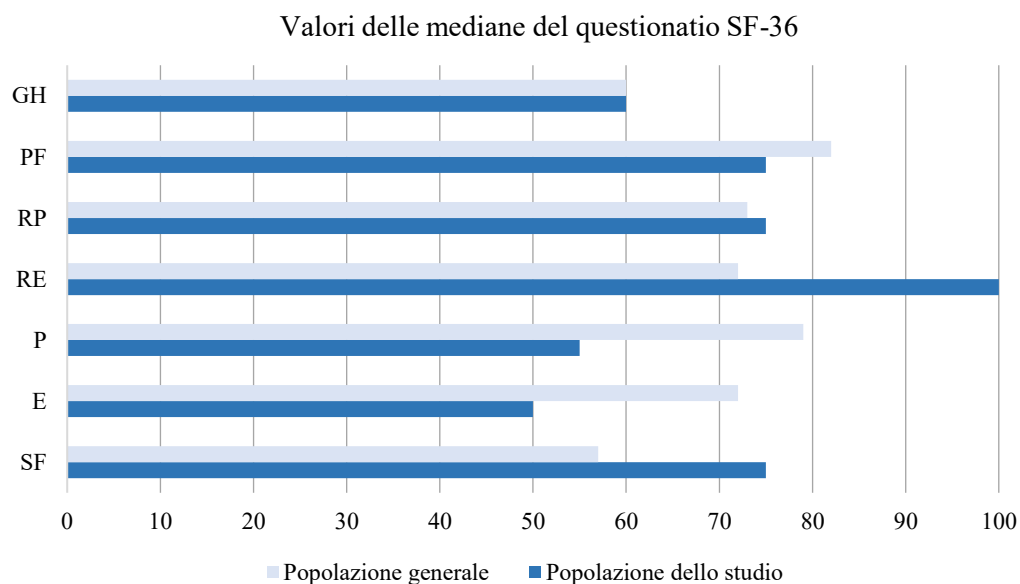


Figura 14. Mediane dei risultati ottenuti, in percentuale, dal questionario SF-36 nella popolazione presa in esame e nella popolazione generale (183); GH = General Health; PF = Physical Functioning; RP = Role function – Physical aspect; RE = Role function – Emotional aspect; P = Pain; E = Energy; SF = Social functioning;

Sarebbe opportuno, infatti, valutare la qualità della vita almeno 12 settimane dopo l'intervento (185) per valutare in maniera idonea l'impatto del protocollo. Numerosi studi relativi ad altre specialità (186-188) e relativi alla chirurgia toracica stessa (189), hanno però già dimostrato il miglioramento della qualità di vita.

Per concludere, è necessaria una maggior educazione e promozione dei benefici conseguenti all'applicazione del protocollo. È stato infatti osservato in un sondaggio come, nonostante il progetto ERAS si stia diffondendo sempre più, solo il 49% di coloro che hanno risposto aveva utilizzato parte degli approcci contenuti nel programma e il 30% non ne aveva mai sentito parlare o non ne era familiare (190). Tali risultati sottolineano la necessità di un maggior studio e di una più efficace divulgazione affinché sempre più pazienti possano trarne beneficio (191).

## VI. CONCLUSIONI

Lo studio eseguito ha potuto confermare i risultati dell'applicazione del protocollo ERAS riscontrati in letteratura, mostrando tuttavia diversi limiti.

In primo luogo, la dimensione del campione ristretta, a sua volta determinata da criteri di inclusione selettivi. In aggiunta, parte dei pazienti inseriti nel protocollo sono stati successivamente esclusi per condizioni indipendenti dal loro percorso peri-operatorio, quali il rifiuto del protocollo ERAS quando tale approccio era stato proposto nella fase iniziale, la riprogrammazione delle sale operatorie ed infine un impedimento tecnologico per la concretizzazione del monitoraggio telematico.

Inoltre, parte dei pazienti non ha completato appieno il monitoraggio dopo la dimissione non registrando il proprio stato di salute giorno per giorno o non compilando il questionario sulla qualità della vita al termine dello stesso.

Un ulteriore limite dello studio è rappresentato dalla durata di osservazione, circoscritta al periodo intercorso tra il 01/01/2021 e il 31/07/2022. Presso la U.O.C di Chirurgia Toracica dell'AOUP, tuttavia, la valutazione del protocollo ERAS rimane ancora in corso, permettendo così l'aggiunta di dati che possano, auspicabilmente, avvalorare l'impatto clinico della gestione peri-operatoria proposta dal programma.

Sono inoltre necessari ulteriori studi che abbiano come obiettivo il confronto tra pazienti inclusi nel protocollo e pazienti esclusi per cause non correlate a complicazioni mediche, al fine di poter analizzare il contributo delle singole caratteristiche anagrafiche, anamnestiche, diagnostiche e terapeutiche sulla qualità della vita del paziente. Quest'ultima può essere inoltre meglio valutata tramite la somministrazione del questionario SF-36 a 6 mesi e ad 1 anno dall'intervento, pratica già in atto presso l'U.O.C Chirurgia Toracica dell'AOUP per tutti i pazienti, indipendentemente dall'inclusione nel programma ERAS.

Un'ulteriore valutazione necessaria sarà l'analisi del bilancio economico, al fine di poter confermare anche nella realtà locale i guadagni dell'applicazione del protocollo

in termini di riduzione dei costi, legati sia alla durata della degenza ospedaliera, sia alla gestione delle complicazioni post-intervento.

Una volta accertato il fatto che l'applicazione del protocollo, così come è stata esposta in questa tesi, porti ai diversi vantaggi riscontrati nello studio e ben documentati in letteratura, ci si augura come prospettiva futura la possibilità di ridurre le restrizioni insite nei criteri di inclusione e quindi di poter proporre il programma anche a pazienti ad ora non candidabili, quali per esempio pazienti con importanti comorbidità o pazienti con rischio anestesilogico maggiore (ASA score >2), nell'ottica di una più ampia implementazione del protocollo ERAS.

**BIBLIOGRAFIA**

1. Fearon KCH, Ljungqvist O, Von Meyenfeldt M, Revhaug A, Dejong CHC, Lassen K, et al. Enhanced recovery after surgery: a consensus review of clinical care for patients undergoing colonic resection. *Clin Nutr Edinb Scotl.* giugno 2005;24(3):466–77.
2. Cerantola Y, Valerio M, Persson B, Jichlinski P, Ljungqvist O, Hubner M, et al. Guidelines for perioperative care after radical cystectomy for bladder cancer: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) society recommendations. *Clin Nutr Edinb Scotl.* dicembre 2013;32(6):879–87.
3. Rogers LJ, Bleetman D, Messenger DE, Joshi NA, Wood L, Rasburn NJ, et al. The impact of enhanced recovery after surgery (ERAS) protocol compliance on morbidity from resection for primary lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* aprile 2018;155(4):1843–52.
4. Nicholson A, Lowe MC, Parker J, Lewis SR, Alderson P, Smith AF. Systematic review and meta-analysis of enhanced recovery programmes in surgical patients. *Br J Surg.* febbraio 2014;101(3):172–88.
5. Meara JG, Leather AJM, Hagander L, Alkire BC, Alonso N, Ameh EA, et al. Global Surgery 2030: evidence and solutions for achieving health, welfare, and economic development. *Lancet Lond Engl.* 8 agosto 2015;386(9993):569–624.
6. Weiser TG, Haynes AB, Molina G, Lipsitz SR, Esquivel MM, Uribe-Leitz T, et al. Estimate of the global volume of surgery in 2012: an assessment supporting improved health outcomes. *Lancet Lond Engl.* 27 aprile 2015;385 Suppl 2:S11.
7. Suliburk JW, Buck QM, Pirko CJ, Massarweh NN, Barshes NR, Singh H, et al. Analysis of Human Performance Deficiencies Associated With Surgical Adverse Events. *JAMA Netw Open.* 3 luglio 2019;2(7):e198067.
8. Loughlin SM, Alvarez A, Falcão LFDR, Ljungqvist O. The History of ERAS (Enhanced Recovery After Surgery) Society and its development in Latin America. *Rev Col Bras Cir.* 2020 Jun 3;47:e20202525. doi: 10.1590/0100-6991e-20202525. PMID: 32578819.
9. Fast-track recovery of the coronary bypass patient - PubMed [Internet]. [citato 7 luglio 2022]. Disponibile su: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7979747/>
10. Kehlet H. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. *Br J Anaesth.* maggio 1997;78(5):606–17.

11. Ljungqvist O. ERAS--enhanced recovery after surgery: moving evidence-based perioperative care to practice. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* luglio 2014;38(5):559–66.
12. Kehlet H, Wilmore DW. Evidence-Based Surgical Care and the Evolution of Fast-Track Surgery. *Ann Surg.* agosto 2008;248(2):189–98.
13. ERAS Compliance Group. The Impact of Enhanced Recovery Protocol Compliance on Elective Colorectal Cancer Resection: Results From an International Registry. *Ann Surg.* giugno 2015;261(6):1153–9.
14. Batchelor TJP, Rasburn NJ, Abdelnour-Berchtold E, Brunelli A, Cerfolio RJ, Gonzalez M, et al. Guidelines for enhanced recovery after lung surgery: recommendations of the Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society and the European Society of Thoracic Surgeons (ESTS). *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg.* 1 gennaio 2019;55(1):91–115.
15. Egbert LD, Battit GE, Welch CE, Bartlett MK. REDUCTION OF POSTOPERATIVE PAIN BY ENCOURAGEMENT AND INSTRUCTION OF PATIENTS. A STUDY OF DOCTOR-PATIENT RAPPORT. *N Engl J Med.* 16 aprile 1964;270:825–7.
16. Ridgeway V, Mathews A. Psychological preparation for surgery: a comparison of methods. *Br J Clin Psychol.* novembre 1982;21 (Pt 4):271–80.
17. Jean RA, DeLuzio MR, Kraev AI, Wang G, Boffa DJ, Detterbeck FC, et al. Analyzing Risk Factors for Morbidity and Mortality after Lung Resection for Lung Cancer Using the NSQIP Database. *J Am Coll Surg.* giugno 2016;222(6):992-1000.e1.
18. Berardi R, Brunelli A, Tamburrano T, Verdecchia L, Onofri A, Zuccatosta L, et al. Perioperative anemia and blood transfusions as prognostic factors in patients undergoing resection for non-small cell lung cancers. *Lung Cancer Amst Neth.* settembre 2005;49(3):371–6.
19. Kotzé A, Harris A, Baker C, Iqbal T, Lavies N, Richards T, et al. British Committee for Standards in Haematology Guidelines on the Identification and Management of Pre-Operative Anaemia. *Br J Haematol.* novembre 2015;171(3):322–31.
20. Amato A, Pescatori M. Perioperative blood transfusions for the recurrence of colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 25 gennaio 2006;(1):CD005033.
21. Bagan P, Berna P, De Dominicis F, Das Neves Pereira JC, Mordant P, De La Tour B, et al. Nutritional status and postoperative outcome after pneumonectomy for lung cancer. *Ann Thorac Surg.* febbraio 2013;95(2):392–6.

22. Cederholm T, Jensen GL, Correia MITD, Gonzalez MC, Fukushima R, Higashiguchi T, et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition - A consensus report from the global clinical nutrition community. *Clin Nutr Edinb Scotl.* febbraio 2019;38(1):1–9.
23. Sørensen LT. Wound healing and infection in surgery: the pathophysiological impact of smoking, smoking cessation, and nicotine replacement therapy: a systematic review. *Ann Surg.* giugno 2012;255(6):1069–79.
24. Nakagawa M, Tanaka H, Tsukuma H, Kishi Y. Relationship between the duration of the preoperative smoke-free period and the incidence of postoperative pulmonary complications after pulmonary surgery. *Chest.* settembre 2001;120(3):705–10.
25. Samson P, Patel A, Garrett T, Crabtree T, Kreisel D, Krupnick AS, et al. Effects of Delayed Surgical Resection on Short-Term and Long-Term Outcomes in Clinical Stage I Non-Small Cell Lung Cancer. *Ann Thorac Surg.* giugno 2015;99(6):1906–12; discussion 1913.
26. Rodriguez M, Gómez-Hernandez MT, Novoa N, Jiménez MF, Aranda JL, Varela G. Refraining from smoking shortly before lobectomy has no influence on the risk of pulmonary complications: a case-control study on a matched population. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg.* 1 marzo 2017;51(3):498–503.
27. Bernard A, Rivera C, Pages PB, Falcoz PE, Vicaut E, Dahan M. Risk model of in-hospital mortality after pulmonary resection for cancer: a national database of the French Society of Thoracic and Cardiovascular Surgery (Epithor). *J Thorac Cardiovasc Surg.* febbraio 2011;141(2):449–58.
28. Weimann A, Braga M, Harsanyi L, Laviano A, Ljungqvist O, Soeters P, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Surgery including organ transplantation. *Clin Nutr Edinb Scotl.* aprile 2006;25(2):224–44.
29. Bistrain BR. Comment on «Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient». *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* giugno 2010;34(3):348–9; author reply 350-352.
30. Crickmer M, Dunne CP, O'Regan A, Coffey JC, Dunne SS. Benefits of post-operative oral protein supplementation in gastrointestinal surgery patients: A systematic review of clinical trials. *World J Gastrointest Surg.* 27 luglio 2016;8(7):521–32.

31. Hegazi RA, Husted DS, Evans DC. Preoperative standard oral nutrition supplements vs immunonutrition: results of a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Surg.* novembre 2014;219(5):1078–87.
32. Ackerman RS, Tufts CW, DePinto DG, Chen J, Altshuler JR, Serdiuk A, et al. How Sweet Is This? A Review and Evaluation of Preoperative Carbohydrate Loading in the Enhanced Recovery After Surgery Model. *Nutr Clin Pract.* 2020;35(2):246–53.
33. Hausel J, Nygren J, Thorell A, Lagerkranser M, Ljungqvist O. Randomized clinical trial of the effects of oral preoperative carbohydrates on postoperative nausea and vomiting after laparoscopic cholecystectomy. *Br J Surg.* aprile 2005;92(4):415–21.
34. Gustafsson UO, Nygren J, Thorell A, Soop M, Hellström PM, Ljungqvist O, et al. Pre-operative carbohydrate loading may be used in type 2 diabetes patients. *Acta Anaesthesiol Scand.* agosto 2008;52(7):946–51.
35. Talutis SD, Lee SY, Cheng D, Rosenkranz P, Alexanian SM, McAneny D. The impact of preoperative carbohydrate loading on patients with type II diabetes in an enhanced recovery after surgery protocol. *Am J Surg.* 1 ottobre 2020;220(4):999–1003.
36. Robinson LA, Tanvetyanon T, Grubbs D, Robinson NA, Pierce CM, McCarthy K, et al. Preoperative nutrition-enhanced recovery after surgery protocol for thoracic neoplasms. *J Thorac Cardiovasc Surg.* settembre 2021;162(3):710–720.e1.
37. Smith I, Kranke P, Murat I, Smith A, O’Sullivan G, Søreide E, et al. Perioperative fasting in adults and children: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol.* agosto 2011;28(8):556–69.
38. White RH, Zhou H, Romano PS. Incidence of symptomatic venous thromboembolism after different elective or urgent surgical procedures. *Thromb Haemost.* settembre 2003;90(3):446–55.
39. Merkow RP, Bilimoria KY, McCarter MD, Cohen ME, Barnett CC, Raval MV, et al. Post-discharge venous thromboembolism after cancer surgery: extending the case for extended prophylaxis. *Ann Surg.* luglio 2011;254(1):131–7.
40. Di Nisio M, Peinemann F, Porreca E, Rutjes AWS. Primary prophylaxis for venous thromboembolism in patients undergoing cardiac or thoracic surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 19 giugno 2015;(6):CD009658.

41. Christensen TD, Vad H, Pedersen S, Hvas AM, Wotton R, Naidu B, et al. Venous thromboembolism in patients undergoing operations for lung cancer: a systematic review. *Ann Thorac Surg.* febbraio 2014;97(2):394–400.
42. Gould MK, Garcia DA, Wren SM, Karanicolas PJ, Arcelus JI, Heit JA, et al. Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* febbraio 2012;141(2 Suppl):e227S-e277S.
43. Venous thromboembolism in over 16s: reducing the risk of hospital-acquired deep vein thrombosis or pulmonary embolism [Internet]. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2019 [citato 30 giugno 2022]. (National Institute for Health and Care Excellence: Guidelines). Disponibile su: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK561646/>
44. Bergqvist D, Agnelli G, Cohen AT, Eldor A, Nilsson PE, Le Moigne-Amrani A, et al. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N Engl J Med.* 28 marzo 2002;346(13):975–80.
45. Kakkar VV, Balibrea JL, Martínez-González J, Prandoni P, CANBESURE Study Group. Extended prophylaxis with bemiparin for the prevention of venous thromboembolism after abdominal or pelvic surgery for cancer: the CANBESURE randomized study. *J Thromb Haemost JTH.* giugno 2010;8(6):1223–9.
46. Rasmussen MS, Jorgensen LN, Wille-Jørgensen P, Nielsen JD, Horn A, Mohn AC, et al. Prolonged prophylaxis with dalteparin to prevent late thromboembolic complications in patients undergoing major abdominal surgery: a multicenter randomized open-label study. *J Thromb Haemost JTH.* novembre 2006;4(11):2384–90.
47. Rasmussen MS, Jørgensen LN, Wille-Jørgensen P. Prolonged thromboprophylaxis with low molecular weight heparin for abdominal or pelvic surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 21 gennaio 2009;(1):CD004318.
48. Agzarian J, Linkins LA, Schneider L, Hanna WC, Finley CJ, Schieman C, et al. Practice patterns in venous thromboembolism (VTE) prophylaxis in thoracic surgery: a comprehensive Canadian Delphi survey. *J Thorac Dis.* gennaio 2017;9(1):80–7.
49. Aznar R, Mateu M, Miró JM, Gatell JM, Gimferrer JM, Aznar E, et al. Antibiotic prophylaxis in non-cardiac thoracic surgery: cefazolin versus placebo. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg.* 1991;5(10):515–8.

50. Bernard A, Pillet M, Goudet P, Viard H. Antibiotic prophylaxis in pulmonary surgery. A prospective randomized double-blind trial of flash cefuroxime versus forty-eight-hour cefuroxime. *J Thorac Cardiovasc Surg.* marzo 1994;107(3):896–900.
51. Schussler O, Alifano M, Dermine H, Strano S, Casetta A, Sepulveda S, et al. Postoperative pneumonia after major lung resection. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 maggio 2006;173(10):1161–9.
52. Airways colonizations in patients undergoing lung cancer surgery - PubMed [Internet]. [citato 30 giugno 2022]. Disponibile su: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21216614/>
53. Schussler O, Dermine H, Alifano M, Casetta A, Coignard S, Roche N, et al. Should we change antibiotic prophylaxis for lung surgery? Postoperative pneumonia is the critical issue. *Ann Thorac Surg.* dicembre 2008;86(6):1727–33.
54. Oxman DA, Issa NC, Marty FM, Patel A, Panizales CZ, Johnson NN, et al. Postoperative antibacterial prophylaxis for the prevention of infectious complications associated with tube thoracostomy in patients undergoing elective general thoracic surgery: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *JAMA Surg.* maggio 2013;148(5):440–6.
55. Chang SH, Krupnick AS. Perioperative antibiotics in thoracic surgery. *Thorac Surg Clin.* febbraio 2012;22(1):35–45, vi.
56. Hawn MT, Richman JS, Vick CC, Deierhoi RJ, Graham LA, Henderson WG, et al. Timing of surgical antibiotic prophylaxis and the risk of surgical site infection. *JAMA Surg.* luglio 2013;148(7):649–57.
57. Forse RA, Karam B, MacLean LD, Christou NV. Antibiotic prophylaxis for surgery in morbidly obese patients. *Surgery.* ottobre 1989;106(4):750–6; discussion 756-757.
58. Swoboda SM, Merz C, Kostuik J, Trentler B, Lipsett PA. Does intraoperative blood loss affect antibiotic serum and tissue concentrations? *Arch Surg Chic Ill* 1960. novembre 1996;131(11):1165–71; discussion 1171-1172.
59. D’Andrilli A, Massullo D, Rendina EA. Enhanced recovery pathways in thoracic surgery from Italian VATS Group: preoperative optimisation. *J Thorac Dis.* marzo 2018;10(Suppl 4):S535–41.
60. Berríos-Torres SI, Umscheid CA, Bratzler DW, Leas B, Stone EC, Kelz RR, et al. Centers for Disease Control and Prevention Guideline for the Prevention of Surgical Site Infection, 2017. *JAMA Surg.* 1 agosto 2017;152(8):784–91.

61. Webster J, Osborne S. Preoperative bathing or showering with skin antiseptics to prevent surgical site infection. *Cochrane Database Syst Rev.* 20 febbraio 2015;(2):CD004985.
62. Darouiche RO, Wall MJ, Itani KMF, Otterson MF, Webb AL, Carrick MM, et al. Chlorhexidine-Alcohol versus Povidone-Iodine for Surgical-Site Antisepsis. *N Engl J Med.* 7 gennaio 2010;362(1):18–26.
63. Rocos B, Donaldson LJ. Alcohol skin preparation causes surgical fires. *Ann R Coll Surg Engl.* marzo 2012;94(2):87–9.
64. Karalapillai D, Story DA, Calzavacca P, Licari E, Liu YL, Hart GK. Inadvertent hypothermia and mortality in postoperative intensive care patients: retrospective audit of 5050 patients. *Anaesthesia.* settembre 2009;64(9):968–72.
65. D K, D S, Gk H, M B, D P, A S, et al. Postoperative hypothermia and patient outcomes after major elective non-cardiac surgery. *Anaesthesia [Internet].* giugno 2013 [citato 2 luglio 2022];68(6). Disponibile su: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23590448/>
66. Perioperative normothermia to reduce the incidence of surgical-wound infection and shorten hospitalization. Study of Wound Infection and Temperature Group - PubMed [Internet]. [citato 2 luglio 2022]. Disponibile su: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8606715/>
67. Madrid E, Urrútia G, Roqué i Figuls M, Pardo-Hernandez H, Campos JM, Paniagua P, et al. Active body surface warming systems for preventing complications caused by inadvertent perioperative hypothermia in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 21 aprile 2016;4:CD009016.
68. Rajagopalan S, Mascha E, Na J, Sessler DI. The effects of mild perioperative hypothermia on blood loss and transfusion requirement. *Anesthesiology.* gennaio 2008;108(1):71–7.
69. Sessler DI. Complications and treatment of mild hypothermia. *Anesthesiology.* agosto 2001;95(2):531–43.
70. Scott EM, Buckland R. A systematic review of intraoperative warming to prevent postoperative complications. *AORN J.* maggio 2006;83(5):1090–104, 1107–13.
71. Bilotta F, Lauretta MP, Borozdina A, Mizikov VM, Rosa G. Postoperative delirium: risk factors, diagnosis and perioperative care. *Minerva Anesthesiol.* settembre 2013;79(9):1066–76.
72. Bucx MJL, Krijtenburg P, Kox M. Preoperative use of anxiolytic-sedative agents; are we on the right track? *J Clin Anesth.* settembre 2016;33:135–40.

73. Maurice-Szamburski A, Auquier P, Viarre-Oreal V, Cuvillon P, Carles M, Ripart J, et al. Effect of sedative premedication on patient experience after general anesthesia: a randomized clinical trial. *JAMA*. 3 marzo 2015;313(9):916–25.
74. Powell R, Scott NW, Manyande A, Bruce J, Vögele C, Byrne-Davis LMT, et al. Psychological preparation and postoperative outcomes for adults undergoing surgery under general anaesthesia. *Cochrane Database Syst Rev*. 26 maggio 2016;(5):CD008646.
75. Hansen MV, Halladin NL, Rosenberg J, Gögenur I, Møller AM. Melatonin for pre- and postoperative anxiety in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 9 aprile 2015;(4):CD009861.
76. Bradt J, Dileo C, Shim M. Music interventions for preoperative anxiety. *Cochrane Database Syst Rev*. 6 giugno 2013;(6):CD006908.
77. Brassard CL, Lohser J, Donati F, Bussières JS. Step-by-step clinical management of one-lung ventilation: continuing professional development. *Can J Anaesth J Can Anesth*. dicembre 2014;61(12):1103–21.
78. Jordan S, Mitchell JA, Quinlan GJ, Goldstraw P, Evans TW. The pathogenesis of lung injury following pulmonary resection. *Eur Respir J*. aprile 2000;15(4):790–9.
79. Continuous Erector Spinae Plane (ESP) Block for Postoperative Analgesia after Minimally Invasive Mitral Valve Surgery Leyva, Felipe Muñoz et al. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, Volume 32, Issue 5, 2271 - 2274
80. Møiniche S, Kehlet H, Dahl JB. A qualitative and quantitative systematic review of preemptive analgesia for postoperative pain relief: the role of timing of analgesia. *Anesthesiology*. marzo 2002;96(3):725–41.
81. Cook TM, Counsell D, Wildsmith J a. W, Royal College of Anaesthetists Third National Audit Project. Major complications of central neuraxial block: report on the Third National Audit Project of the Royal College of Anaesthetists. *Br J Anaesth*. febbraio 2009;102(2):179–90.
82. Davies RG, Myles PS, Graham JM. A comparison of the analgesic efficacy and side-effects of paravertebral vs epidural blockade for thoracotomy--a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Br J Anaesth*. aprile 2006;96(4):418–26.
83. Joshi GP, Bonnet F, Shah R, Wilkinson RC, Camu F, Fischer B, et al. A systematic review of randomized trials evaluating regional techniques for postthoracotomy analgesia. *Anesth Analg*. settembre 2008;107(3):1026–40.

84. Jh Y, S G, Bv N, Mj W, F GS. Paravertebral block versus thoracic epidural for patients undergoing thoracotomy. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 21 febbraio 2016 [citato 3 luglio 2022];2(2). Disponibile su: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26897642/>
85. Scarfe AJ, Schuhmann-Hingel S, Duncan JK, Ma N, Atukorale YN, Cameron AL. Continuous paravertebral block for post-cardiothoracic surgery analgesia: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. dicembre 2016;50(6):1010–8.
86. Luketich JD, Land SR, Sullivan EA, Alvelo-Rivera M, Ward J, Buenaventura PO, et al. Thoracic epidural versus intercostal nerve catheter plus patient-controlled analgesia: a randomized study. *Ann Thorac Surg*. giugno 2005;79(6):1845–9; discussion 1849-1850.
87. D’Andrilli A, Ibrahim M, Ciccone AM, Venuta F, De Giacomo T, Massullo D, et al. Intrapleural intercostal nerve block associated with mini-thoracotomy improves pain control after major lung resection. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. maggio 2006;29(5):790–4.
88. Blanco R, Parras T, McDonnell JG, Prats-Galino A. Serratus plane block: a novel ultrasound-guided thoracic wall nerve block. *Anaesthesia*. novembre 2013;68(11):1107–13.
89. Ae K, Nm A, Gm B, Ta K. Ultrasound-Guided Serratus Anterior Plane Block Versus Thoracic Epidural Analgesia for Thoracotomy Pain. *J Cardiothorac Vasc Anesth* [Internet]. febbraio 2017 [citato 3 luglio 2022];31(1). Disponibile su: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27939192/>
90. Khalil KG, Boutrous ML, Irani AD, Miller CC, Pawelek TR, Estrera AL, et al. Operative Intercostal Nerve Blocks With Long-Acting Bupivacaine Liposome for Pain Control After Thoracotomy. *Ann Thorac Surg*. dicembre 2015;100(6):2013–8.
91. Dc R, Jp C, Ge M, A RR, Am C, Rj M. Posterior Intercostal Nerve Block With Liposomal Bupivacaine: An Alternative to Thoracic Epidural Analgesia. *Ann Thorac Surg* [Internet]. giugno 2015 [citato 3 luglio 2022];99(6). Disponibile su: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25912739/>
92. Humble SR, Dalton AJ, Li L. A systematic review of therapeutic interventions to reduce acute and chronic post-surgical pain after amputation, thoracotomy or mastectomy. *Eur J Pain Lond Engl*. aprile 2015;19(4):451–65.

93. M K, Kh Y, S M, J D. Is cryoanalgesia effective for post-thoracotomy pain? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* [Internet]. febbraio 2014 [citato 3 luglio 2022];18(2). Disponibile su: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24218494/>
94. Gustafsson UO, Scott MJ, Schwenk W, Demartines N, Roulin D, Francis N, et al. Guidelines for perioperative care in elective colonic surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations. *Clin Nutr Edinb Scotl.* dicembre 2012;31(6):783–800.
95. Cc A, E L, M K, Ca G, N R. A simplified risk score for predicting postoperative nausea and vomiting: conclusions from cross-validations between two centers. *Anesthesiology* [Internet]. settembre 1999 [citato 2 luglio 2022];91(3). Disponibile su: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10485781/>
96. Apfel CC, Heidrich FM, Jukar-Rao S, Jalota L, Hornuss C, Whelan RP, et al. Evidence-based analysis of risk factors for postoperative nausea and vomiting. *Br J Anesth.* novembre 2012; 109(5): 742-53
97. Apfel CC, Kranke P, Katz MH, Goepfert C, Papenfuss T, Rauch S, et al. Volatile anaesthetics may be the main cause of early but not delayed postoperative vomiting: a randomized controlled trial of factorial design. *Br J Anaesth.* maggio 2002;88(5):659–68.
98. Melloul E, Hübner M, Scott M, Snowden C, Prentis J, Dejong CHC, et al. Guidelines for Perioperative Care for Liver Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society Recommendations. *World J Surg.* ottobre 2016;40(10):2425–40.
99. Apfel CC, Philip BK, Cakmakkaya OS, Shilling A, Shi YY, Leslie JB, et al. Who is at risk for postdischarge nausea and vomiting after ambulatory surgery? *Anesthesiology.* settembre 2012;117(3):475–86.
100. Weilbach C, Rahe-meyer N, Raymondos K, Weissig A, Scheinichen D, Piepenbrock S. Postoperative nausea and vomiting (PONV) : usefulness of the Apfel-score for identification of high risk patients for PONV. *Acta Anaesthesiol Belg.* 2006;57(4):361-3. PMID: 17236637.
101. Ms Y, D K, S T, B A, G S, A Ö, et al. Investigation of the effects of preoperative hydration on the postoperative nausea and vomiting. *BioMed Res Int* [Internet]. 2014 [citato 2 luglio 2022];2014. Disponibile su: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24563861/>
102. Singh BN, Dahiya D, Bagaria D, Saini V, Kaman L, Kaje V, et al. Effects of preoperative carbohydrates drinks on immediate postoperative outcome after day care laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc.* novembre 2015;29(11):3267–72.

103. Elia N, Lysakowski C, Tramèr MR. Does multimodal analgesia with acetaminophen, nonsteroidal antiinflammatory drugs, or selective cyclooxygenase-2 inhibitors and patient-controlled analgesia morphine offer advantages over morphine alone? Meta-analyses of randomized trials. *Anesthesiology*. dicembre 2005;103(6):1296–304.
104. Frey UH, Scharmann P, Löhlein C, Peters J. P6 acustimulation effectively decreases postoperative nausea and vomiting in high-risk patients. *Br J Anaesth*. maggio 2009;102(5):620–5.
105. Yh K, Ks K, Hj L, Jc S, Sw Y. The efficacy of several neuromuscular monitoring modes at the P6 acupuncture point in preventing postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* [Internet]. aprile 2011 [citato 2 luglio 2022];112(4). Disponibile su: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21385974/>
106. Gan TJ, Diemunsch P, Habib AS, Kovac A, Kranke P, Meyer TA, et al. Consensus guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg*. gennaio 2014;118(1):85–113.
107. Pouwels S, Hageman D, Gommans LNM, Willigendael EM, Nienhuijs SW, Scheltinga MR, et al. Preoperative exercise therapy in surgical care: a scoping review. *J Clin Anesth*. settembre 2016;33:476–90.
108. Minnella EM, Awasthi R, Gillis C, Fiore JF, Liberman AS, Charlebois P, et al. Patients with poor baseline walking capacity are most likely to improve their functional status with multimodal prehabilitation. *Surgery*. ottobre 2016;160(4):1070–9.
109. Sebio Garcia R, Yáñez Brage MI, Giménez Moolhuyzen E, Granger CL, Denehy L. Functional and postoperative outcomes after preoperative exercise training in patients with lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. settembre 2016;23(3):486–97.
110. Yan TD, Black D, Bannon PG, McCaughan BC. Systematic review and meta-analysis of randomized and nonrandomized trials on safety and efficacy of video-assisted thoracic surgery lobectomy for early-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 maggio 2009;27(15):2553–62.
111. Burt BM, Kosinski AS, Shrager JB, Onaitis MW, Weigel T. Thoracoscopic lobectomy is associated with acceptable morbidity and mortality in patients with predicted postoperative forced expiratory volume in 1 second or diffusing capacity for carbon monoxide less than 40% of normal. *J Thorac Cardiovasc Surg*. luglio 2014;148(1):19–28, discussion 28-29.e1.

112. Howington JA, Blum MG, Chang AC, Balekian AA, Murthy SC. Treatment of stage I and II non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. maggio 2013;143(5 Suppl):e278S-e313S.
113. Perna V, Carvajal AF, Torrecilla JA, Gigirey O. Uniportal video-assisted thoracoscopic lobectomy versus other video-assisted thoracoscopic lobectomy techniques: a randomized study. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. settembre 2016;50(3):411–5.
114. Cao C, Manganas C, Ang SC, Yan TD. A systematic review and meta-analysis on pulmonary resections by robotic video-assisted thoracic surgery. *Ann Cardiothorac Surg*. maggio 2012;1(1):3–10.
115. Wei S, Chen M, Chen N, Liu L. Feasibility and safety of robot-assisted thoracic surgery for lung lobectomy in patients with non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg Oncol*. 8 maggio 2017;15(1):98.
116. Refai M, Brunelli A, Salati M, Xiumè F, Pompili C, Sabbatini A. The impact of chest tube removal on pain and pulmonary function after pulmonary resection. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. aprile 2012;41(4):820–2; discussion 823.
117. Manzanet G, Vela A, Corell R, Morón R, Calderón R, Suelves C. A hydrodynamic study of pleural drainage systems: some practical consequences. *Chest*. giugno 2005;127(6):2211–21.
118. Cerfolio RJ, Bass C, Katholi CR. Prospective randomized trial compares suction versus water seal for air leaks. *Ann Thorac Surg*. maggio 2001;71(5):1613–7.
119. Marshall MB, Deeb ME, Bleier JIS, Kucharczuk JC, Friedberg JS, Kaiser LR, et al. Suction vs water seal after pulmonary resection: a randomized prospective study. *Chest*. marzo 2002;121(3):831–5.
120. Gocyk W, Kuźdzał J, Włodarczyk J, Grochowski Z, Gil T, Warmus J, et al. Comparison of Suction Versus Nonsuction Drainage After Lung Resections: A Prospective Randomized Trial. *Ann Thorac Surg*. ottobre 2016;102(4):1119–24.
121. Coughlin SM, Emmerton-Coughlin HMA, Malthaner R. Management of chest tubes after pulmonary resection: a systematic review and meta-analysis. *Can J Surg J Can Chir*. agosto 2012;55(4):264–70.
122. Suction or non-suction to the underwater seal drains following pulmonary operation: meta-analysis of randomised controlled trials - PubMed [Internet].

[citato 5 luglio 2022]. Disponibile su:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20194027/>

123. Gao S, Zhang Z, Aragón J, Brunelli A, Cassivi S, Chai Y, et al. The Society for Translational Medicine: clinical practice guidelines for the postoperative management of chest tube for patients undergoing lobectomy. *J Thorac Dis.* settembre 2017;9(9):3255–64.
124. Qiu T, Shen Y, Wang M zhao, Wang Y peng, Wang D, Wang Z zong, et al. External suction versus water seal after selective pulmonary resection for lung neoplasm: a systematic review. *PloS One.* 2013;8(7):e68087.
125. Varela G, Jiménez MF, Novoa NM, Aranda JL. Postoperative chest tube management: measuring air leak using an electronic device decreases variability in the clinical practice. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg.* gennaio 2009;35(1):28–31.
126. Brunelli A, Salati M, Refai M, Di Nunzio L, Xiumé F, Sabbatini A. Evaluation of a new chest tube removal protocol using digital air leak monitoring after lobectomy: a prospective randomised trial. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg.* gennaio 2010;37(1):56–60.
127. Cerfolio RJ, Bryant AS. The benefits of continuous and digital air leak assessment after elective pulmonary resection: a prospective study. *Ann Thorac Surg.* agosto 2008;86(2):396–401.
128. Bjerregaard LS, Jensen K, Petersen RH, Hansen HJ. Early chest tube removal after video-assisted thoracic surgery lobectomy with serous fluid production up to 500 ml/day. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg.* febbraio 2014;45(2):241–6.
129. Alex J, Ansari J, Bahalkar P, Agarwala S, Rehman MU, Saleh A, et al. Comparison of the immediate postoperative outcome of using the conventional two drains versus a single drain after lobectomy. *Ann Thorac Surg.* ottobre 2003;76(4):1046–9.
130. Gómez-Caro A, Roca MJ, Torres J, Cascales P, Terol E, Castañer J, et al. Successful use of a single chest drain postlobectomy instead of two classical drains: a randomized study. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg.* aprile 2006;29(4):562–6.
131. Okur E, Baysungur V, Tezel C, Sevilgen G, Ergene G, Gokce M, et al. Comparison of the single or double chest tube applications after pulmonary lobectomies. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg.* gennaio 2009;35(1):32–5; discussion 35–36.

132. Protocollo ERAS ("Fast Track Thoracic Surgery") sezione "Tabelle di sintesi", p. 16.
133. Iijima T, Brandstrup B, Rodhe P, Andrijauskas A, Svensen CH. The maintenance and monitoring of perioperative blood volume. *Perioper Med Lond Engl*. 7 maggio 2013;2(1):9.
134. Lh N, Ja B, Jo A, M C, Gd R, Tj G, et al. Perioperative fluid therapy: a statement from the international Fluid Optimization Group. *Perioper Med Lond Engl* [Internet]. 4 ottobre 2015 [citato 5 luglio 2022];4. Disponibile su: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25897397/>
135. Tarbell JM. Shear stress and the endothelial transport barrier. *Cardiovasc Res*. 15 luglio 2010;87(2):320–30.
136. Ware LB, Fremont RD, Bastarache JA, Calfee CS, Matthay MA. Determining the aetiology of pulmonary oedema by the oedema fluid-to-plasma protein ratio. *Eur Respir J*. febbraio 2010;35(2):331–7.
137. Evans RG, Naidu B. Does a conservative fluid management strategy in the perioperative management of lung resection patients reduce the risk of acute lung injury? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. settembre 2012;15(3):498–504.
138. Egal M, de Geus HRH, van Bommel J, Groeneveld ABJ. Targeting oliguria reversal in perioperative restrictive fluid management does not influence the occurrence of renal dysfunction: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Anaesthesiol*. giugno 2016;33(6):425–35.
139. Matot I, Dery E, Bulgov Y, Cohen B, Paz J, Nesher N. Fluid management during video-assisted thoracoscopic surgery for lung resection: a randomized, controlled trial of effects on urinary output and postoperative renal function. *J Thorac Cardiovasc Surg*. agosto 2013;146(2):461–6.
140. Gupta R, Gan TJ. Peri-operative fluid management to enhance recovery. *Anaesthesia*. gennaio 2016;71 Suppl 1:40–5.
141. Weimann A, Braga M, Carli F, Higashiguchi T, Hübner M, Klek S, et al. ESPEN guideline: Clinical nutrition in surgery. *Clin Nutr Edinb Scotl*. giugno 2017;36(3):623–50.
142. Kheterpal S, Tremper KK, Englesbe MJ, O'Reilly M, Shanks AM, Fetterman DM, et al. Predictors of postoperative acute renal failure after noncardiac surgery in patients with previously normal renal function. *Anesthesiology*. dicembre 2007;107(6):892–902.

143. Jr P, Jw P, Sc P, Jl M, Mt K, J DZ, et al. Low Versus Standard Urine Output Targets in Patients Undergoing Major Abdominal Surgery: A Randomized Noninferiority Trial. *Ann Surg* [Internet]. maggio 2017 [citato 6 luglio 2022];265(5). Disponibile su: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27763895/>
144. Zaouter C, Kaneva P, Carli F. Less urinary tract infection by earlier removal of bladder catheter in surgical patients receiving thoracic epidural analgesia. *Reg Anesth Pain Med*. dicembre 2009;34(6):542–8.
145. Mainini C, Rebelo PF, Bardelli R, Kopliku B, Tenconi S, Costi S, et al. Perioperative physical exercise interventions for patients undergoing lung cancer surgery: What is the evidence? *SAGE Open Med*. 2016;4:2050312116673855.
146. Granger CL, McDonald CF, Berney S, Chao C, Denehy L. Exercise intervention to improve exercise capacity and health related quality of life for patients with Non-small cell lung cancer: a systematic review. *Lung Cancer Amst Neth*. maggio 2011;72(2):139–53.
147. Bizard F, Boudemaghe T, Delaunay L, Léger L, Slim K. Medico-economic impact of enhanced rehabilitation after surgery: an exhaustive, nation-wide claims study. *BMC Health Serv Res*. 2021 Dec 14;21(1):1341. doi: 10.1186/s12913-021-07379-z. PMID: 34906137; PMCID: PMC8672636.
148. Greco M, Capretti G, Beretta L, Gemma M, Pecorelli N, Braga M. Enhanced recovery program in colorectal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *World J Surg*. giugno 2014;38(6):1531–41.
149. Cavallaro P, Bordeianou L. Implementation of an ERAS Pathway in Colorectal Surgery. *Clin Colon Rectal Surg*. marzo 2019;32(2):102–8.
150. Zhuang CL, Ye XZ, Zhang XD, Chen BC, Yu Z. Enhanced recovery after surgery programs versus traditional care for colorectal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Dis Colon Rectum*. maggio 2013;56(5):667–78.
151. Senturk JC, Kristo G, Gold J, Bleday R, Whang E. The Development of Enhanced Recovery After Surgery Across Surgical Specialties. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. settembre 2017;27(9):863–70.
152. Smith TW, Wang X, Singer MA, Godellas CV, Vaince FT. Enhanced recovery after surgery: A clinical review of implementation across multiple surgical subspecialties. *Am J Surg*. marzo 2020;219(3):530–4.
153. Miralpeix E, Nick AM, Meyer LA, Cata J, Lasala J, Mena GE, et al. A call for new standard of care in perioperative gynecologic oncology practice: Impact of enhanced recovery after surgery (ERAS) programs. *Gynecol Oncol*. maggio 2016;141(2):371–8.

154. Kaye AD, Urman RD, Cornett EM, Hart BM, Chami A, Gayle JA, et al. Enhanced recovery pathways in orthopedic surgery. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* aprile 2019;35(Suppl 1):S35–9.
155. Azhar RA, Bochner B, Catto J, Goh AC, Kelly J, Patel HD, et al. Enhanced Recovery after Urological Surgery: A Contemporary Systematic Review of Outcomes, Key Elements, and Research Needs. *Eur Urol.* luglio 2016;70(1):176–87.
156. Jiménez-Arribas P, Núñez García B. ERAS® in pediatric surgery: is it time for a change? *Cirugia Pediatr Organo Of Soc Espanola Cirugia Pediatr.* 1 luglio 2021;34(3):111–2.
157. Scarci M, Solli P, Bedetti B. Enhanced recovery pathway for thoracic surgery in the UK. *J Thorac Dis.* febbraio 2016;8(Suppl 1):S78-83.
158. Medbery RL, Fernandez FG, Khullar OV. ERAS and patient reported outcomes in thoracic surgery: a review of current data. *J Thorac Dis.* aprile 2019;11(Suppl 7):S976–86.
159. Whitson BA, Groth SS, Duval SJ, Swanson SJ, Maddaus MA. Surgery for early-stage non-small cell lung cancer: a systematic review of the video-assisted thoracoscopic surgery versus thoracotomy approaches to lobectomy. *Ann Thorac Surg.* dicembre 2008;86(6):2008–16; discussion 2016-2018.
160. Burt BM, Kosinski AS, Shrager JB, Onaitis MW, Weigel T. Thoracoscopic lobectomy is associated with acceptable morbidity and mortality in patients with predicted postoperative forced expiratory volume in 1 second or diffusing capacity for carbon monoxide less than 40% of normal. *J Thorac Cardiovasc Surg.* luglio 2014;148(1):19–28, discussion 28-29.e1.
161. Paul S, Altorki NK, Sheng S, Lee PC, Harpole DH, Onaitis MW, et al. Thoracoscopic lobectomy is associated with lower morbidity than open lobectomy: a propensity-matched analysis from the STS database. *J Thorac Cardiovasc Surg.* febbraio 2010;139(2):366–78.
162. Agostini PJ, Lugg ST, Adams K, Smith T, Kalkat MS, Rajesh PB, et al. Risk factors and short-term outcomes of postoperative pulmonary complications after VATS lobectomy. *J Cardiothorac Surg.* 12 aprile 2018;13(1):28.
163. Joshi GP, Bonnet F, Shah R, Wilkinson RC, Camu F, Fischer B, et al. A systematic review of randomized trials evaluating regional techniques for postthoracotomy analgesia. *Anesth Analg.* settembre 2008;107(3):1026–40.
164. Ramirez MF, Kamdar BB, Cata JP. Optimizing Perioperative Use of Opioids: A Multimodal Approach. *Curr Anesthesiol Rep.* dicembre 2020;10(4):404–15.

165. Cali Cassi L, Biffoli F, Francesconi D, Petrella G, Buonomo O. Anesthesia and analgesia in breast surgery: the benefits of peripheral nerve block. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* marzo 2017;21(6):1341–5.
166. Yayik AM, Cesur S, Ozturk F, Ahiskalioglu A, Ay AN, Celik EC, et al. Postoperative Analgesic Efficacy of the Ultrasound-Guided Erector Spinae Plane Block in Patients Undergoing Lumbar Spinal Decompression Surgery: A Randomized Controlled Study. *World Neurosurg.* giugno 2019;126:e779–85.
167. Chin KJ, Dinsmore MJ, Lewis S, Chan V. Opioid-sparing multimodal analgesia with bilateral bi-level erector spinae plane blocks in scoliosis surgery: a case report of two patients. *Eur Spine J Off Publ Eur Spine Soc Eur Spinal Deform Soc Eur Sect Cerv Spine Res Soc.* dicembre 2020;29(Suppl 2):138–44.
168. Lowery DR, Raymond DP, Wyler DJ, Marciniak DA. Continuous Erector Spinae Plane Blocks for Adult Pectus Excavatum Repair. *Ann Thorac Surg.* luglio 2019;108(1):e19–20.
169. Pirsaharkhiz N, Comolli K, Fujiwara W, Stasiewicz S, Boyer JM, Begin EV, et al. Utility of erector spinae plane block in thoracic surgery. *J Cardiothorac Surg.* 12 maggio 2020;15(1):91.
170. Peng Z, Li H, Zhang C, Qian X, Feng Z, Zhu S. A retrospective study of chronic post-surgical pain following thoracic surgery: prevalence, risk factors, incidence of neuropathic component, and impact on quality of life. *PLoS One.* 2014;9(2):e90014.
171. Buchheit T, Pyati S. Prevention of chronic pain after surgical nerve injury: amputation and thoracotomy. *Surg Clin North Am.* aprile 2012;92(2):393–407, x.
172. Tong Y, Wei P, Wang S, Sun Q, Cui Y, Ning N, et al. Characteristics of Postoperative Pain After VATS and Pain-Related Factors: The Experience in National Cancer Center of China. *J Pain Res.* 2020;13:1861–7.
173. Ochroch EA, Gottschalk A. Impact of acute pain and its management for thoracic surgical patients. *Thorac Surg Clin.* febbraio 2005;15(1):105–21.
174. Bjerregaard LS, Jensen K, Petersen RH, Hansen HJ. Early chest tube removal after video-assisted thoracic surgery lobectomy with serous fluid production up to 500 ml/day. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg.* febbraio 2014;45(2):241–6.
175. Harper CM, Lyles YM. Physiology and complications of bed rest. *J Am Geriatr Soc.* novembre 1988;36(11):1047–54.

176. Zhou C, Luo Y, Pan X, Xia F, Li M, Li W. Early enhanced recovery after lung surgery: early ambulation 1 hour after extubation. *Ann Palliat Med.* settembre 2021;10(9):9732–41.
177. Craig DB, Wahba WM, Don HF, Couture JG, Becklake MR. «Closing volume» and its relationship to gas exchange in seated and supine positions. *J Appl Physiol.* novembre 1971;31(5):717–21.
178. Meyers JR, Lembeck L, O’Kane H, Baue AE. Changes in functional residual capacity of the lung after operation. *Arch Surg Chic Ill* 1960. maggio 1975;110(5):576–83.
179. Huang L, Kehlet H, Petersen RH. Effect of posture on pulmonary function and oxygenation after fast-tracking video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) lobectomy: a prospective pilot study. *Perioper Med Lond Engl.* 2 settembre 2021;10(1):26.
180. Bonnet F, Bourgain JL, Matamis D, Tesseire B, Viars P. The influence of position on ventilation-perfusion distribution after abdominal surgery. *Acta Anaesthesiol Scand.* ottobre 1988;32(7):585–9.
181. Craig DB. Postoperative recovery of pulmonary function. *Anesth Analg.* gennaio 1981;60(1):46–52.
182. Forster C, Doucet V, Perentes JY, Abdelnour-Berchtold E, Zellweger M, Faouzi M, et al. Impact of an enhanced recovery after surgery pathway on thoracoscopic lobectomy outcomes in non-small cell lung cancer patients: a propensity score-matched study. *Transl Lung Cancer Res.* gennaio 2021;10(1):93–103.
183. Yu Y, Li M, Kang R, Liu X, Wang N, Zhu Q, et al. The effectiveness of telephone and internet-based supportive care for patients with esophageal cancer on enhanced recovery after surgery in China: A randomized controlled trial. *Asia-Pac J Oncol Nurs.* aprile 2022;9(4):217–28.
184. Salaffi F, Sarzi-Puttini P, Girolimetti R, Atzeni F, Gasparini S, Grassi W. Health-related quality of life in fibromyalgia patients: a comparison with rheumatoid arthritis patients and the general population using the SF-36 health survey. *Clin Exp Rheumatol.* 2009;27(5):S67.
185. Catto JWF, Khetrapal P, Ambler G, Sarpong R, Potyka I, Khan MS, et al. Multidomain Quantitative Recovery Following Radical Cystectomy for Patients Within the Robot-assisted Radical Cystectomy with Intracorporeal Urinary Diversion Versus Open Radical Cystectomy Randomised Controlled Trial: The First 30 Patients. *Eur Urol.* ottobre 2018;74(4):531–4.

186. Day RW, Cleeland CS, Wang XS, Fielder S, Calhoun J, Conrad C, et al. Patient-Reported Outcomes Accurately Measure the Value of an Enhanced Recovery Program in Liver Surgery. *J Am Coll Surg*. dicembre 2015;221(6):1023-1030.e1-2.
187. Jones EL, Wainwright TW, Foster JD, Smith JRA, Middleton RG, Francis NK. A systematic review of patient reported outcomes and patient experience in enhanced recovery after orthopaedic surgery. *Ann R Coll Surg Engl*. marzo 2014;96(2):89–94.
188. Rauwerdink A, Jansen M, de Borgie C a. JM, Bemelman WA, Daams F, Schijven MP, et al. Improving enhanced recovery after surgery (ERAS): ERAS APptimize study protocol, a randomized controlled trial investigating the effect of a patient-centred mobile application on patient participation in colorectal surgery. *BMC Surg*. 2 settembre 2019;19(1):125.
189. Zheng Y, Mao M, Ji M, Zheng Q, Liu L, Zhao Z, et al. Does a pulmonary rehabilitation based ERAS program (PREP) affect pulmonary complication incidence, pulmonary function and quality of life after lung cancer surgery? Study protocol for a multicenter randomized controlled trial. *BMC Pulm Med*. 18 febbraio 2020;20(1):44.
190. Keller DS, Delaney CP, Senagore AJ, Feldman LS, SAGES SMART Task Force. Uptake of enhanced recovery practices by SAGES members: a survey. *Surg Endosc*. settembre 2017;31(9):3519–26.
191. Li D, Jensen CC. Patient Satisfaction and Quality of Life with Enhanced Recovery Protocols. *Clin Colon Rectal Surg*. marzo 2019;32(2):138–44.