

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA
Scuola di Medicina e Chirurgia
Dipartimento di Medicina
Corso di Laurea in Infermieristica

LA SINDROME POST TERAPIA INTENSIVA DOPO IL RICOVERO
PER COVID-19: PREVENZIONE E TRATTAMENTO
UNA REVISIONE DI LETTERATURA

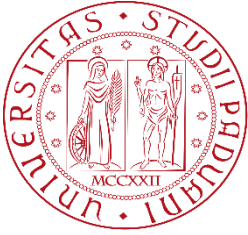
Relatore: Favaretto Andrea

Correlatore: Magrofuoco Rosalia

Laureando: Brunazzo Linda

(matricola n.: 1228417)

Anno Accademico 2021/2022



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA
Scuola di Medicina e Chirurgia
Dipartimento di Medicina
Corso di Laurea in Infermieristica

LA SINDROME POST TERAPIA INTENSIVA DOPO IL RICOVERO
PER COVID-19: PREVENZIONE E TRATTAMENTO
UNA REVISIONE DI LETTERATURA

Relatore: Favaretto Andrea

Correlatore: Magrofuoco Rosalia

Laureando: Brunazzo Linda

(matricola n.: 1228417)

Anno Accademico 2021/2022

ABSTRACT

I sopravvissuti alle unità di terapia intensiva sperimentano danni fisici prolungati, disturbi cognitivi e problemi di salute mentale, comunemente indicati come sindrome post-terapia intensiva (PICS). Precedenti studi hanno riportato la prevalenza e le strategie di prevenzione della PICS, incluso l'approccio del *bundle* ABCDEFGH.

Sebbene si sia iniziata a studiare questa sindrome, la diffusione della malattia da Coronavirus 2019 (Covid-19) ha rappresentato un'ulteriore sfida per la PICS. La prevalenza di PICS dopo il Covid-19 varia ampiamente con il 28-87% dei casi relativi a menomazioni fisiche, il 20-57% relativi a deficit cognitivi e il 6-60% relativi a problemi di salute mentale dopo 1-6 mesi in seguito alla dimissione. Ciascun componente del *bundle* ABCDEFGH non è sufficientemente applicato dal 16% al 52% dei casi a causa della natura altamente trasmissibile del virus. Tuttavia, stanno emergendo nuovi dati su analgesia, sedazione, cura del delirio, assistenza infermieristica, mobilitazione precoce, nutrizione e sostegno familiare.

La revisione della letteratura è stata condotta utilizzando banche dati internazionali, come PubMed e Google Scholar, selezionando gli articoli seguendo il metodo PICO. In questa revisione, si riassumono i dati recenti sulla PICS e la nuova sfida dopo l'infezione da Covid-19.

Dalla seguente revisione, è emersa la necessità di concentrarsi sulla prevenzione della PICS più che sul suo trattamento una volta fatta la diagnosi, in quanto si tratta di una sindrome molto complessa e i cui sintomi sono intrecciati tra loro. Nonostante ciò, da molti articoli si evince la difficoltà durante la recente pandemia di Covid-19 di attuare molti interventi preventivi previsti a causa della mancanza di personale negli ospedali, dell'estrema contagiosità del virus e della necessità di mettere in isolamento questo tipo di pazienti.

Keywords: Post intensive care syndrome; PICS; Post-ICU Syndrome; covid-19; prevention; follow-up; nursing; family; ABCDEFGH *bundle*.

INDICE

INTRODUZIONE.....	3
Capitolo 1 LA SINDROME POST TERAPIA INTENSIVA.....	5
1) Presentazione del problema.....	5
2) Compromissione fisica.....	7
3) Compromissione cognitiva.....	10
4) Compromissione psicologica	12
5) Sequele familiari.....	14
Capitolo 2 SCOPO DELLO STUDIO	17
Capitolo 3 MATERIALI E METODI.....	19
Capitolo 4 RISULTATI	21
1) Interventi preventivi.....	21
2) Interventi di follow-up	29
Capitolo 5 DISCUSSIONE E CONCLUSIONI.....	35

BIBLIOGRAFIA

ALLEGATI

INTRODUZIONE

In questi ultimi tre decenni, il grande progresso tecnologico e conoscitivo ha portato ad una migliore comprensione delle complicanze legate al trattamento intensivo e ha consentito di ridurre in modo significativo la mortalità a breve termine dei pazienti ricoverati in terapia intensiva. Nonostante ciò, un ricovero prolungato presso un'unità di terapia intensiva (UTI) può comportare importanti effetti negativi sulla salute dei pazienti, non solo dal punto di vista fisico, ma anche cognitivo e psicologico.

La sindrome post terapia intensiva (PICS, *Post-intensive care syndrome*), termine coniato dalla *Society of Critical Care Medicine* nel 2010 identifica proprio quelle “menomazioni fisiche, cognitive o mentali, nuove o in peggioramento, che si manifestano dopo una malattia critica e che persistono oltre il ricovero in terapia intensiva”. (1) Quasi mai la PICS viene riconosciuta e presa in carico correttamente. La mancata diagnosi costituisce un problema estremamente rilevante, in particolar modo nel periodo storico in cui stiamo vivendo.

Il 31 dicembre 2019, le autorità sanitarie cinesi hanno notificato un focolaio di casi di polmonite ad eziologia non nota nella città di Wuhan (Provincia dell'Hubei, Cina). L'11 febbraio 2020, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha annunciato che la malattia respiratoria causata dal virus 2019-nCoV è stata chiamata COVID-19 (*Corona Virus Disease*) e il 21 febbraio è stato identificato il primo caso in Italia. L'11 marzo, l'OMS ha dichiarato ufficialmente lo stato di pandemia e tutti i paesi hanno istituito *lockdown* e restrizioni per contenere il più possibile il virus estremamente contagioso.

Durante la pandemia, sono stati molti i pazienti affetti da Covid-19 a necessitare di un ricovero in terapia intensiva a causa della sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS, *Acute Respiratory Distress Syndrome*) che questo virus provoca. Come evidenzia uno studio dell'Istat sull'impatto dell'epidemia sul sistema ospedaliero italiano, nel 2020 il 12,3% dei ricoveri Covid-19 è transitato nelle terapie intensive (circa 35mila), a fronte di un dato medio del 7,5% per i ricoveri ordinari non-Covid-19. Una volta dimessi, anche se ormai guariti dall'infezione, i pazienti devono affrontare una serie di sintomi come dispnea, astenia, riduzione della mobilità, della

memoria e dell'attenzione, ansia, depressione fino ad arrivare al disturbo da stress post-traumatico (PTSD, *Post Traumatic Stress Disorder*). Proprio questo quadro di sintomi può costituire la PICS, che spesso insorge dopo la fase acuta della malattia. Se quindi la PICS era un problema rilevante prima, oggi più che mai è importante studiarla e trattarla vista l'aumentata incidenza di questa sindrome a causa della pandemia e della quantità di pazienti Covid-19 ricoverati in terapia intensiva.

Durante il terzo anno di Infermieristica, ho effettuato un mese di tirocinio in Rianimazione Centrale, reparto intensivo dell'Azienda Ospedale - Università di Padova (AOUP), durante il quale ho avuto la possibilità di osservare più da vicino cosa significa per un paziente affetto da Covid-19 un ricovero in terapia intensiva. Quest'esperienza mi ha fatto riflettere anche sulle possibili conseguenze di quel ricovero sulla vita della persona e di quanto a lungo queste avrebbero potuto accompagnarlo dopo la dimissione. Questo tipo di ricovero sicuramente ha costituito un evento traumatico per i pazienti, che oltre a trovarsi in una condizione fortemente instabile dal punto di vista respiratorio ed emodinamico, erano costretti a stare in isolamento senza poter vedere i loro cari.

La PICS post Covid può avere un'incidenza piuttosto alta: può colpire fino al 60% dei pazienti con sintomi cognitivi e psicologici e tra il 25% e il 60% con disturbi neuromuscolari. La PICS può durare anni, inficiando anche la qualità di vita e la capacità di tornare al lavoro. (2) Per questo motivo, è importante imparare a prevenirla già all'interno delle unità di terapia intensiva e a gestirla nel migliore dei modi a domicilio inserendola in un efficace programma di *follow up*.

Capitolo 1 LA SINDROME POST TERAPIA INTENSIVA

1) Presentazione del problema

La Sindrome post terapia intensiva (PICS, *Post-intensive care syndrome*) descrive una serie di disturbi diversi tra loro e comuni ai pazienti che sopravvivono alle patologie critiche e alle cure intensive. Questo termine è stato coniato dalla *Society of Critical Care Medicine* nel 2010 e identifica quelle “menomazioni fisiche, cognitive o mentali, nuove o in peggioramento, che si manifestano dopo una malattia critica e che persistono oltre il ricovero in terapia intensiva”. (1) Sebbene non ci sia un periodo di tempo predefinito per parlare di PICS e questa possa durare anche parecchio, di solito la sindrome viene diagnosticata una volta che il paziente viene dimesso dall’unità di terapia intensiva (UTI).

ICU survivors

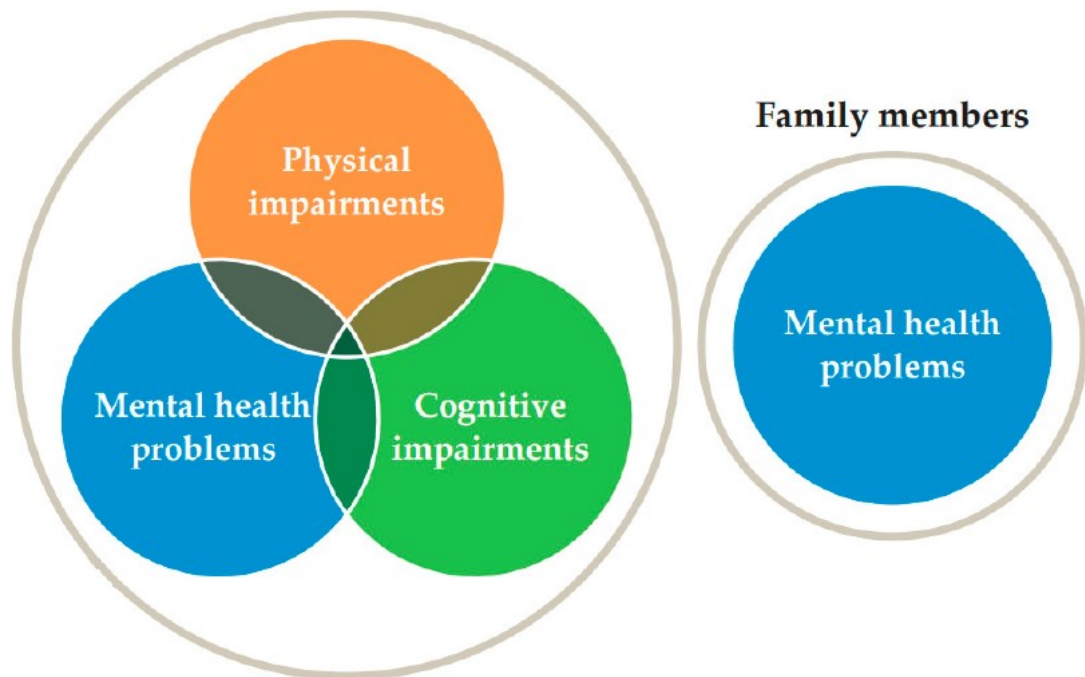


Figura 1. I tre domini della PICS in terapia intensiva: quello fisico, quello mentale e quello cognitivo e la PICS-F nelle famiglie dei sopravvissuti. (1)

I sintomi con cui la PICS si manifesta in un individuo possono quindi appartenere a tre domini: quello fisico, quello cognitivo e quello psicologico (Figura 1). I pazienti di solito presentano difficoltà in almeno due di questi; tuttavia, anche una singola

menomazione ha il potenziale di influenzare successivamente altri domini. (3) I deficit fisici, ad esempio, possono influenzare la salute psicologica o creare problemi sociali. Pertanto, è importante individuare i pazienti che sviluppano disfunzioni fisiche, disturbi psicologici o deterioramento cognitivo in modo precoce, ovvero all'interno della terapia intensiva o durante la degenza ospedaliera, in quanto non solo sono a rischio di sviluppare PICS, ma c'è anche la possibilità che un disturbo già presente ne scateni un altro. Sebbene non facciano formalmente parte della PICS, anche i disturbi del sonno sono comuni tra i sopravvissuti a malattie critiche e probabilmente compromettono la guarigione in tutti i domini. (4)

Come afferma Vrettou et al. nel suo studio, i fattori di rischio che portano alla PICS sono generalmente divisi in due categorie: quelli che si riferiscono a fattori preesistenti, come a malattie neuromuscolari o neurologiche e altre gravi comorbidità o alla storia psichiatrica, e quelli che sono legati al ricovero in terapia intensiva, come ad esempio la presenza di delirio, la dose di sedativi somministrati e la presenza della sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS), sepsi o disglucemia.(1) Anche la famiglia e gli affetti dei sopravvissuti in terapia intensiva possono essere colpiti dalla sindrome post terapia intensiva, in particolare per quanto riguarda la loro salute psicologica, come risposta allo stress a cui sono stati sottoposti durante la grave malattia dei loro parenti. Questa è descritta come PICS della famiglia (PICS-F). (5)

Non è possibile stimare con precisione la frequenza della PICS, anche a causa della mancanza di consenso sugli strumenti utilizzati per la sua diagnosi e valutazione; tuttavia, si stima che più della metà dei sopravvissuti in terapia intensiva presenterà almeno un sintomo dalla sfera cognitiva, fisica o psicologica. Secondo uno studio, come affermato in precedenza, l'incidenza della PICS potrebbe essere piuttosto elevata, interessando fino al 60% dei pazienti per quanto riguarda i sintomi cognitivi e psicologici e tra il 25 e il 60% per quanto riguarda i disturbi neuromuscolari. (2)

Una sfida in particolare del giorno d'oggi è la PICS correlata al Covid-19 a causa del gran numero di pazienti ricoverati in terapia intensiva, della pressione esercitata sui sistemi sanitari e sulle strutture riabilitative. A ciò hanno contribuito anche le condizioni estreme di isolamento ospedaliero e sociale senza precedenti che hanno sperimentato i pazienti e le famiglie durante gli anni di pandemia. L'enorme numero

di casi Covid-19 ha provocato una vasta popolazione di sopravvissuti con sintomi post-infezione prolungati.

Il Covid-19 è un'infezione virale acuta che si presenta con cefalea, febbre, dispnea, tosse non produttiva, anosmia/ageusia e mialgia, sebbene la maggior parte dei pazienti possa avere sintomi lievi o essere asintomatica. Tuttavia, un sottogruppo di pazienti può sviluppare insufficienza respiratoria, o anche ARDS, che richiede ventilazione meccanica, con un tasso di mortalità circa del 20–40%. (6) I sopravvissuti a malattie critiche legate al Covid-19 sono ad alto rischio di sviluppo della PICS per una serie di ragioni. Il grave distress respiratorio acuto da SARS-CoV-2 può avere sintomi di lunga durata, persistenti dopo la dimissione dall'UTI, chiamato anche "*long covid*", che mostra una significativa sovrapposizione con la PICS e che può esacerbarne i sintomi. Sono già stati espressi timori che la PICS post-Covid-19 possa sopraffare l'assistenza sanitaria e le strutture progettate per la riabilitazione post-ICU (*Intensive Care Unit*). Infatti, in molti paesi sono già stati creati più centri con programmi multidisciplinari per i pazienti guariti dal Covid-19. I sintomi più frequentemente riportati sono stati sintomi neurologici, ansia, dispnea, malnutrizione, carenze alimentari, eventi embolici e PTSD.

2) Compromissione fisica

Nonostante la ridotta mortalità dei pazienti critici in terapia intensiva, la compromissione fisica a lungo termine dei sopravvissuti costituisce un problema crescente. (7) I problemi fisici che si possono manifestare includono lentezza nei movimenti, neuropatia, debolezza muscolare e conseguente aumentata probabilità di cadute. Anche nei pazienti sopravvissuti a Covid-19 è ragionevole aspettarsi i deficit funzionali prolungati correlati a debolezza muscolare e neuromiopia osservati in altre malattie critiche. Infatti, il 19% dei pazienti con Covid-19 ha mostrato una lesione dei muscoli scheletrici durante l'acuto di malattia. (8) Anche gli studi di *follow-up* post-ICU hanno rivelato che i sopravvissuti in terapia intensiva, compresi i pazienti Covid-19 (9,10), hanno frequentemente riportato debolezza sostenuta e conseguenze fisiche a lungo termine. Nell'anno successivo alla dimissione dalla terapia intensiva i pazienti hanno mostrato una grave riduzione della forza e della resistenza (11), riportate dai pazienti come impattanti sulle prestazioni fisiche e sulla qualità di vita relativa alla

salute. Queste conseguenze persistono a 5 anni con una limitazione permanente nel test del cammino di 6 minuti (12,13), una compromissione delle capacità aerobiche e hanno comunque un effetto sulle prestazioni fisiche. In uno studio, quasi la metà dei pazienti che vivevano a casa in modo indipendente prima del ricovero ha perso questa capacità sei mesi dopo la degenza in terapia intensiva. (14)

“Debolezza acquisita in terapia intensiva” (ICUAW, *Intensive Care Unit-Acquired Weakness*) è il termine con cui si definisce la debolezza muscolare di cui soffrono i pazienti dimessi, in assenza di altre cause identificabili, al di fuori della malattia critica. (15) Essa può avere un’origine muscolare primitiva (miopatia del paziente critico) o nervosa periferica (polineuropatia del paziente critico). (16) Le due condizioni possono coesistere ed hanno come fattori scatenanti principali gli elementi peculiari delle cure intensive, indipendentemente dalle patologie sottostanti, ossia: l’immobilità secondaria alla sedazione, la ventilazione meccanica e l’eventuale terapia steroidea. (15) Secondo le attuali linee guida, i pazienti Covid-19 con sintomi gravi sono trattati con steroidi ed è noto che l’uso di questi antinfiammatori possa causare effetti collaterali significativi, come abbassamento delle difese immunitarie, disglucemia, osteoporosi, sarcopenia, nervosismo e cambiamenti di umore. (17)

La sepsi e l’insufficienza multiorgano sono fattori di rischio ulteriori ed aggravanti. La gravità della patologia critica sottostante è correlata alla probabilità di sviluppare la debolezza, a cui contribuiscono l’iperglicemia e l’insulino-resistenza, l’infiammazione sistemica e la malnutrizione. Anche il sesso femminile costituisce un fattore di rischio. (15)

L’incidenza di ICUAW è notevolmente aumentata negli ultimi anni e ancor più con la recente epidemia di Covid-19: colpisce circa il 40% degli adulti ricoverati in UTI. (18)

Per quanto riguarda la ventilazione meccanica a cui i pazienti Covid-19 vengono sottoposti per tempi anche prolungati in UTI, come spiega Maurizio Muscaritoli, professore ordinario di Medicina interna alla Sapienza di Roma e presidente della Società Italiana di Nutrizione Clinica e Metabolismo (SINuC), “Diversi studi hanno evidenziato che l’incidenza di debolezza, combinata ad anomalie di conduzione nervosa e muscolare nei pazienti in ventilazione meccanica per più di 4-7 giorni, è molto alta (33-82%)”. Inoltre, De Jonghe et al. hanno studiato 206 pazienti ventilati

meccanicamente per sette giorni, e valutato la loro debolezza solo una volta risvegliati e in grado di cooperare in un esame fisico. Sono poi stati analizzati in base al *Medical Research Council Score*, con valutazione clinica della forza di diversi gruppi muscolari, si è evidenziata una debolezza severa nel 25% dei pazienti. (19)

Gli effetti della debolezza acquisita hanno un ampio spettro di manifestazioni che vanno dalla generica debolezza muscolare a casi di tetraplegia. Quest'ultima si risolve di solito in un tempo variabile da qualche settimana a diversi mesi; raramente la compromissione motoria persiste per anni. (20) La debolezza acquisita nell'unità di terapia intensiva pregiudica la prognosi sia a breve che a lungo termine: contribuisce ad aumentare i tempi di ventilazione meccanica, la durata del soggiorno in ospedale e la mortalità. (19) (21) (22)

La diagnosi di debolezza acquisita viene solitamente effettuata attraverso una scala proposta dal *Medical Research Council*, in cui la forza dei vari gruppi muscolari testabili degli arti superiori e inferiori viene classificata da zero (nessun movimento) a cinque (potenza normale): un punteggio inferiore a 48 in più di due occasioni nelle 24 ore è indicativo di debolezza muscolare correlata alla PICS. (23) Poiché per effettuare questa misurazione il paziente deve essere sveglio e collaborante, spesso la diagnosi è ritardata e difficile da fare. La diagnosi precoce permetterebbe invece di mettere in atto interventi spesso risolutivi come la riduzione dei fattori di rischio, la riabilitazione, la mobilizzazione per quanto possibile precoce e un adeguato intervento nutrizionale. Per questo motivo la prevenzione, fin dalle fasi acute del processo morboso, è essenziale, in attesa di ausili terapeutici specifici. Il risultato assistenziale dipende dalla consapevolezza e dalla gestione dei fattori di rischio che portano alla debolezza nel paziente critico che vanno condivise tra medici di terapia intensiva, infermieri, fisiatristi, fisioterapisti, e familiari.

Oltre alla debolezza muscolare, i sopravvissuti alla terapia intensiva possono presentare sintomi quali affaticamento, disturbi del sonno, perdita di peso, disfunzione respiratoria e disfagia. (24) I sintomi fisici possono causare un deterioramento persistente che inficia lo svolgimento delle attività di vita quotidiana, come le faccende domestiche e l'assunzione di farmaci, influenzando così seriamente sulla qualità di vita.

(25) I sopravvissuti al Covid-19 sono probabilmente a maggior rischio di dolore cronico, che può influenzare ulteriormente la riabilitazione e il recupero. (26)

3) Compromissione cognitiva

I pazienti in condizioni critiche sperimentano alti livelli di stress fisico e psicologico in terapia intensiva; queste esperienze possono causare deficit cognitivi nei pazienti con la PICS. Le alterazioni della funzione cognitiva, nuove o in peggioramento, possono persistere mesi o anni dopo la dimissione dall'ospedale e sono associate a ridotta qualità di vita. (27) Il termine "deterioramento cognitivo" si riferisce ad alterazioni persistenti nella funzione cerebrale, combinate a cambiamenti comportamentali ed emotivi, che si traducono nell'incapacità di condurre una vita normale. I disturbi cognitivi includono compromissione della memoria, del linguaggio, dell'attenzione, della velocità di elaborazione mentale, della capacità di parlare e quella esecutiva, con quest'ultima che include organizzazione, progettazione e risoluzione dei problemi. Alcuni autori fanno una distinzione tra "disfunzione cognitiva" e "impairment cognitivo": quest'ultimo termine è riferito ad una condizione più permanente, mentre "disfunzione" implica uno stato acuto che può cambiare o migliorare. (28)

I fattori di rischio possono essere classificati in modificabili e non modificabili. I fattori modificabili includono il delirio durante la degenza in terapia intensiva, il ricorso a ventilazione meccanica e la durata del trattamento, la presenza di ipossia e disglucemia, l'uso di farmaci psicotropi, alterazioni della pressione sanguigna e trasfusione con sangue ed emoderivati. I fattori non modificabili comprendono l'età, le comorbidità, il livello di istruzione, la preesistenza di disfunzione cognitiva e la gravità della malattia. (29,30)

C'è forte evidenza che i pazienti con delirio in terapia intensiva siano a maggior rischio di esiti di disfunzione cognitiva a lungo termine. (31)

La demenza è una malattia rilevante tra i tipi di deterioramenti cognitivi e numerosi studi hanno riportato l'associazione tra demenza e terapia intensiva. (32) (33) (34) Tra 10.348 pazienti sopravvissuti alla dimissione ospedaliera, la demenza è stata diagnosticata di recente in 1.648 (15,0%) dopo 3 anni di follow-up, rispetto al 12,2% in generale nella popolazione. (32) Inoltre, molti pazienti ricoverati nella UTI, hanno

già un deterioramento cognitivo preesistente: uno studio comparativo ha riportato che il 37% dei pazienti critici oltre i 65 anni di età in terapia intensiva hanno disturbi cognitivi precedentemente diagnosticati. (33)

La fisiopatologia del deterioramento cognitivo dopo il ricovero in terapia intensiva rimane sconosciuto e potrebbe essere un sintomo di disfunzione cerebrale. Tuttavia, sono necessarie ulteriori ricerche. La frequenza della disfunzione cognitiva varia in base agli studi tra il 20 e 60%, anche a causa dei diversi strumenti usati per diagnosticarla, (27) (35) (36) ed è stato scoperto che la durata del sintomo è di circa 8 anni. (37)

Si sostiene che i pazienti con comorbidità come malattie vascolari, diabete, broncopneumopatia cronica ostruttiva, infezione da virus dell'immunodeficienza umana e deterioramento cognitivo preesistente possano essere particolarmente colpiti dalle complicanze neurologiche della terapia intensiva. (38) Le persone che hanno già un deterioramento cognitivo, come il morbo di Alzheimer moderato, che è caratterizzato da un continuo declino cognitivo, possono continuare a peggiorare dopo aver subito un trauma neurologico simile a quello visto durante una degenza in UTI. (1)

Il delirio in terapia intensiva, che è una condizione multifattoriale con una fisiopatologia complessa, è il fattore di rischio meglio studiato nei pazienti chirurgici e in terapia intensiva generale, ed è stata descritta una relazione tra la durata del delirio e il declino cognitivo nell'ARDS. (39) I pazienti Covid-19 sono ad aumentato rischio di sviluppare delirio in terapia intensiva a causa dell'invasione del sistema nervoso centrale da parte del virus, della sindrome della tempesta infiammatoria, accompagnata da encefalopatia, e anche dalla gravità dell'insufficienza multiorgano che colpisce il cervello. (41)(42) Il declino cognitivo a seguito di ARDS è più pronunciato nei pazienti anziani con disfunzione preesistente. Lo studio BRAIN-ICU ha mostrato che una degenza in UTI più lunga era correlata a risultati peggiori nei test di funzione cognitiva a tre e dodici mesi dopo la dimissione in un gruppo misto di pazienti. (25)

I sopravvissuti che si sono lamentati della compromissione della memoria hanno anche riportato ansia, depressione e disturbo da stress post-traumatico e hanno ottenuto un

punteggio più basso nei questionari che indagavano la qualità di vita fino a un anno dopo la dimissione dall'ospedale. (43)

Per molti pazienti dimessi dalla terapia intensiva, c'è un miglioramento significativo nella funzione cognitiva un anno dopo la dimissione dall'ospedale. Tuttavia, per i sopravvissuti all'ARDS, la disfunzione cognitiva può essere persistente, influenzando anche la loro capacità lavorativa. (44)

4) Compromissione psicologica

Le principali malattie mentali che compongono la PICS e che colpiscono i sopravvissuti a malattie critiche includono la depressione, che ne colpisce circa il 30%, l'ansia, che ne colpisce il 70% e il disturbo da stress post-traumatico, che colpisce dal 10% al 50% dei pazienti ed è caratterizzato da ricordi intrusivi che nascono da una combinazione di eventi reali dopo la dimissione dalla terapia intensiva. (45) Pertanto, ogni paziente con sospetta PICS dovrebbe essere sottoposto a una tempestiva valutazione psicologica, se possibile, vista l'alta incidenza delle malattie mentali e l'impatto che hanno sulla qualità di vita dei pazienti.

Una revisione sistematica di Davydow et al., ha evidenziato che due studi su sette hanno indicato il sesso femminile come un fattore predittivo significativo di PTSD dopo la terapia intensiva. (46) Oltre al livello di istruzione inferiore e al consumo di alcol, altri fattori di rischio per la malattia mentale acquisita in terapia intensiva includono depressione, ansia e disturbo da stress post-traumatico preesistenti. In termini di prevenzione e terapia, Fuke et al. hanno condotto una revisione sistematica e una meta-analisi sull'efficacia della riabilitazione precoce per evitare la PICS nei pazienti con malattia critica e hanno scoperto che non migliora significativamente gli esiti legati allo stato mentale del paziente (ansia e depressione ospedaliera). (47)

Oltre a quelli citati in precedenza, i problemi psicologici più comuni sono attacchi di panico, sensi di colpa, riduzione della libido, isolamento sociale, irritabilità e mancanza di fiducia. (48) Questi sono solitamente accompagnati da stanchezza, perdita di interesse, perdita di appetito, sentimenti di disperazione, disturbi del sonno e disfunzione sessuale. (49)(50) I pazienti possono trovare difficile portare a termine anche semplici compiti quotidiani. (51) La malattia di per sé, le sue complicazioni, il prolungato riposo a letto, gli effetti collaterali dei farmaci, le procedure mediche e

infermieristiche eseguite e l'autonomia molto limitata portano a una ridotta capacità fisica che inficia anche l'umore e la salute mentale del paziente. Depressione e ansia, quindi, insorgono in seguito alla dimissione dalla terapia intensiva. (52) (53)

Le reazioni psicologiche allo stress fisico ed emotivo, i danni cerebrali causati dalla malattia o dal trattamento prescritto o una combinazione di questi fattori possono tutti contribuire ai sintomi psichiatrici. Le potenziali cause di sequele psicologiche includono farmaci, cambiamenti fisiologici, dolore, sensazioni alterate e un ambiente nuovo e sconosciuto. (1) Purtroppo, a causa delle rigorose misure preventive e dell'uso consistente dei dispositivi di protezione individuale, i pazienti con Covid-19 ricoverati in terapia intensiva subiscono ulteriore stress dovuto all'isolamento fisico e alla separazione dalla famiglia, dagli amici e dal personale medico. (54)

Per quanto riguarda la depressione, il riconoscimento dei sintomi è fondamentale poiché la loro presenza è stata correlata ad astensione prolungata dal lavoro, diminuzione della qualità di vita e rischio di suicidio. (55)(56) Potenziali meccanismi patogenetici della depressione e dell'ansia nei sopravvissuti in terapia intensiva coinvolgono disfunzione d'organo, farmaci, dolore, mancanza di sonno, aumento dei livelli di citochine, attivazione correlata allo stress dell'asse ipotalamo-ipofisario, ipossiemia e disfunzione dei neurotrasmettitori indotta da lesioni cerebrali.(55)(56) Gli studi hanno esaminato i primi ricordi di esperienze in terapia intensiva dopo la dimissione per vedere se si sarebbe potuta prevedere la comparsa della depressione. (57) Uno studio ha scoperto che ricordi scarsi del periodo in terapia intensiva alla dimissione dall'ospedale potrebbero predire sintomi depressivi a 6 mesi. (57) La presenza di ricordi stressanti e incubi mentre si è in terapia intensiva o un senso di paura 5 giorni dopo la dimissione potrebbero predire i sintomi depressivi più avanti nella vita. (57)

L'ansia è il sintomo meno studiato nei sopravvissuti in terapia intensiva. È correlato ad altri sintomi psichiatrici, ricordi e delusioni; inoltre, i pazienti con ansia riferiscono anche un'eccessiva agitazione, sensibilità ed affaticamento. (57)(58)(59)(60) Nei sopravvissuti in terapia intensiva, l'incidenza riportata per l'ansia varia dal 16 al 62%, tuttavia sono stati utilizzati strumenti diversi per valutare i sintomi in diversi momenti successivi alla dimissione. (60)(61)(62) Non c'era differenza nella frequenza di ansia tra pazienti medici o chirurgici o pazienti con traumi. I sintomi d'ansia sembrano

persistere da 3 a 14 mesi dopo la dimissione dall'ICU. (63) Non è stata dimostrata una correlazione tra ansia ed età, sesso, gravità della malattia o durata della terapia intensiva. (64)

Per quanto riguarda il disturbo da stress post-traumatico, la sua caratteristica principale è l'esposizione di un soggetto a un evento pericoloso per la vita o da lui percepito come tale. A seguito di questa esperienza traumatica, i pazienti presentano pensieri intrusivi, comportamento evitante, irritabilità generale o paranoia, variazioni dell'umore e ridotta capacità di concentrazione. L'associazione tra PTSD e malattia critica rimane poco chiara, mentre le stime di prevalenza variano in modo significativo dal 4 al 62% nei sopravvissuti in terapia intensiva. (63)(65) Una revisione sistematica ha riportato che il disturbo da stress post-traumatico è presente per un massimo di otto anni nel 24% dei campioni studiati. (46) Non è stata trovata alcuna correlazione tra gravità della malattia e PTSD. Spesso il disturbo da stress post-traumatico si presenta in seguito all'ansia e raramente si verifica da solo. (66) I fattori di rischio includono ricordi traumatici durante la degenza in terapia intensiva, la durata della sedazione, il dosaggio degli oppioidi, incubi e sensazione di mancanza di respiro. (46) (67) (68) Altri fattori di rischio sono depressione e disturbo d'ansia preesistenti, livello di istruzione inferiore, abuso di alcol e sesso femminile. (46) (63)

5) Sequele familiari

Oltre ai sopravvissuti in terapia intensiva, la PICS può colpire anche le loro famiglie: questa sindrome è chiamata dagli esperti PICS della famiglia (PICS-F), ed è definita dalla presenza di nuovi sintomi fisici o psicologici nei parenti dei pazienti trattati e dimessi dalla terapia intensiva. (69) (45)

Quando una persona cara è ricoverata in terapia intensiva, la famiglia soffre molto, sia nel vedere ciò che sta vivendo il proprio parente, sia per il senso di impotenza e di abbandono.

Nella prima fase del ricovero i familiari affidano il loro caro alle cure di estranei, seppur formati e competenti, con cui non si è instaurato un rapporto di fiducia. Il sentirsi preoccupati, confusi, impotenti può far sì che i familiari smettano di prendersi cura della propria salute. Inoltre, ai parenti dei ricoverati viene chiesto, quando il

paziente non ne è in grado, di prendere decisioni molto importanti riguardo le cure e spesso sono scelte difficili e stressanti.

I sintomi possono persistere per mesi o anche fino a otto anni, in particolare se il paziente muore o viene dimesso con grave disabilità. (1) La frequenza del problema varia notevolmente in base ai diversi studi, e questa vasta gamma è spiegata dalle diverse metodologie applicate per quanto riguarda sia i tempi che gli strumenti di valutazione. I sintomi più comunemente rilevati che interessano la salute mentale sono ansia, depressione, disturbo da stress post-traumatico e/o difficoltà nell'elaborazione del lutto, che alla fine può portare a una qualità della vita compromessa e persino alla perdita di mesi di lavoro. (70) (71) (72) I sintomi ansiosi erano presenti in almeno la metà dei membri della famiglia in un arco di tempo di sei mesi, mentre i sintomi della depressione erano altrettanto comuni, ma meno prolungati nel tempo. (73) (74) (75)

Le cause e i fattori che aumentano il rischio di PICS-F includono le caratteristiche della famiglia e del paziente e il tipo di ricovero in terapia intensiva. Età avanzata, informazioni insufficienti sull'assistenza sanitaria in UTI, permanenza prolungata del paziente critico in reparto, scarsa comunicazione con il personale in terapia intensiva, restrizioni alle visite, basso reddito, aumento dell'onere finanziario derivante dalla cura dei pazienti, precedente storia di ansia e depressione e di esperienza personale in terapia intensiva, sono alcuni dei fattori predisponenti a questa sindrome familiare. (45) (71) (70) (76)

Capitolo 2 SCOPO DELLO STUDIO

La revisione della letteratura ha lo scopo di rispondere alle seguenti domande:

- Esiste la sindrome da terapia post intensiva correlata al Covid-19?
- Quali sono i fattori di rischio che possono portare alla PICS?
- Quali sono invece i fattori protettivi?
- Quali misure preventive possono essere messe in atto?
- Che tipo di *follow up* può essere attuato a domicilio?

Sulla base di queste domande, l'obiettivo principale dell'elaborato è quello di dare una definizione di PICS, individuando anche gli strumenti con cui potrebbe essere diagnosticata all'interno delle terapie intensive italiane. Infine, indagare quali misure preventive possono essere adottate per diminuire l'incidenza dei pazienti affetti da PICS e quali interventi di *follow up* possono essere effettuati a domicilio con coloro che già ne soffrono.

Si vuole inoltre portare l'attenzione su una sindrome scarsamente trattata ma che avrà delle conseguenze molto rilevanti sulla società e sulla sanità nei prossimi anni, vista la quantità di pazienti che sono stati ricoverati in terapia intensiva a causa del Covid-19.

Capitolo 3 MATERIALI E METODI

La revisione della letteratura è stata condotta utilizzando banche dati internazionali, come PubMed e Google Scholar, selezionando gli articoli seguendo il metodo PICO (Tabella 1).

Definizione del quesito in forma narrativa: “Esistono interventi realizzabili dall’infermieri utili a ridurre l’incidenza dei sintomi cognitivi, mentali o fisici della PICS?”

Tabella 1. Descrizione del PICO

Popolazione	Assistiti malati di Covid-19 ricoverati dalla terapia intensiva, guariti dal virus e dimessi
Intervento	Introduzione di clinical pathways
Comparazione	//
Outcomes	Prevenzione della PICS e conseguente riduzione della sua incidenza

Le parole chiave utilizzate sono:

- Post Intensive Care Syndrome
- PICS
- Post-ICU Syndrome
- Covid-19
- Prevention
- Follow up
- Nursing
- Family
- ABCDEFGH bundle

La ricerca è stata effettuata utilizzando delle stringhe di ricerca descritte nell’**Allegato 1**, formulate utilizzando sia termini Mesh che parole libere.

I criteri di inclusione:

- Popolazione umana (adulti - anziani)

- Disegno dello studio (RCT, revisioni sistematiche, studi descrittivi e qualitativi),
- Periodo (studi pubblicati dal 2010 al 2022)
- Lingua (articoli in inglese, italiano, spagnolo).

I criteri di esclusione:

- Lingua (arabo, cinese, russo)

In totale sono stati reperiti **125** articoli, dei quali inizialmente **23 sono stati selezionati**.

In seguito sono stati consultati anche gli articoli citati da quelli selezionati, in modo da rendere più completa la ricerca. Inoltre è stato approfondito la ricerca consultando siti nazionali e internazionali rispetto alla tematica.

Capitolo 4 RISULTATI

I principali risultati della revisione della letteratura mettono in luce che i programmi di prevenzione e riduzione dell'incidenza della PICS si possono distinguere in due diverse modalità:

- Interventi preventivi
- Interventi di *follow up*

1) Interventi preventivi

Sono stati proposti diversi interventi per la prevenzione della PICS. Le linee guida più recenti possono essere riassunte nel *bundle* "ABCDEFGH" con cui si intende prevenire il deterioramento cognitivo a lungo termine, il delirio e il declino fisico in terapia intensiva. (77) Infatti, questo offre degli interventi che possono essere messi in atto già all'interno delle UTI per la prevenzione della PICS e della PICS-F, cercando di affrontare precocemente i rischi della sedazione, del delirio e dell'immobilità.

Il pacchetto è mostrato in Tabella 2 e ha le seguenti componenti: "A" si riferisce alla valutazione e alla gestione delle vie aeree e del dolore mediante l'uso di strumenti convalidati. È importante considerare interventi sia farmacologici che non farmacologici per trattare quest'ultimo. "B" si riferisce al favorire il risveglio spontaneo ed effettuare prove di respirazione, a meno che non siano controindicate, e identificare e correggere le barriere comunicative per il paziente. "C" si riferisce alla scelta del sedativo, somministrandone la minor quantità possibile ed evitando la sedazione basata sulle benzodiazepine. "D" si riferisce al monitoraggio quotidiano del delirio, combinato con misure farmacologiche e non farmacologiche per la sua prevenzione e cura. "E" si riferisce alla valutazione precoce della mobilità e alla fisioterapia che può essere effettuata per ridurre i sintomi fisici e la perdita di massa muscolare. Anche la stimolazione elettrica neuromuscolare è una modalità promettente in aggiunta alla fisioterapia. (47)(78)(79). "F" si riferisce al coinvolgimento e all'*empowerment* della famiglia utilizzando strategie di comunicazione standard e implicando anche assistenti sociali e altri membri del *team*. "G" sottolinea la necessità di una comunicazione adatta, in particolare per prevenire e migliorare la PICS-F e "H" si riferisce al materiale

utile, ad esempio delle dispense, riguardante la sindrome che può essere fornito ai pazienti e alle famiglie. (77)

Le misure aggiuntive di supporto al *bundle* includono la prevenzione dell'ipoglicemia e dell'ipossiemia durante la degenza in terapia intensiva poiché sono legati alla presenza di encefalopatia e delirio, l'accesso a cellulari e tablet per la comunicazione diretta, l'uso di diari di terapia intensiva che possono essere letti dai membri della famiglia e dei gruppi di sostegno con la famiglia e gli amici dei pazienti, che possono anche migliorare o ridurre i sintomi di PICS-F. (29)

Tabella 2. *Bundle* ABCDEFGH

A	Assess, prevent and manage pain
B	Breathing trials
C	Choice of analgesia and sedation
D	Delirium: assess, prevent and manage
E	Early mobility and exercise
F	Family management and empowerment
G	Good communication
H	Handout materials

L'utilizzo del pacchetto "ABCDEFGH" da solo o in combinazione a misure aggiuntive può triplicare il numero di pazienti che tornano ad una vita autonoma una volta dimessi dall'ospedale. (77) Tuttavia, il *bundle* ABCDEFGH non è stato sufficientemente utilizzato durante la pandemia di Covid-19: ciascun elemento è stato implementato per la seguente percentuale di pazienti: A, 45%; B, 28%; C, 52%; D, 35%; E, 47%; e F, 16%. (80) Queste percentuali erano inferiori nelle terapie intensive dove c'erano più posti letto per i contagi da Covid-19. Questo risultato indica che il virus è d'ostacolo all'implementazione del *bundle* ABCDEFGH.

Per prevenire in modo efficace la PICS in terapia intensiva, è essenziale un approccio di gruppo multidisciplinare. Tuttavia, il numero insufficiente di personale è stato un problema serio durante l'emergenza Covid-19. Per contrastare la carenza di personale

e coordinare il *team* multidisciplinare, personale e risorse devono essere allocati in modo efficiente ed efficace. Un approccio di gruppo multidisciplinare può essere potenziato utilizzando strumenti di valutazione standardizzati e condividendo gli obiettivi quotidiani.

Per quanto riguarda gli ulteriori interventi preventivi all'interno delle UTI, ci si è concentrati maggiormente su mobilitazione precoce (riabilitazione fisica), nutrizione, ambiente ospedaliero, diari di terapia intensiva e l'utilizzo di scale di valutazione validate.

Sia la debolezza muscolare acquisita in terapia intensiva che il delirio, come componenti della PICS, sono correlati a una qualità ridotta di vita. (81,82) Le linee guida di pratica clinica giapponesi per gestione di sepsi e shock settico del 2016 (J-SSCG 2016) suggeriscono di implementare la riabilitazione fisica in fase iniziale come misura preventiva per la PICS nei pazienti in terapia intensiva. (83) Una recente revisione sistematica ha chiarito però che la riabilitazione fisica riduce la debolezza muscolare acquisita in terapia intensiva, ma non il delirio e non ha migliorato nemmeno la salute mentale. (47) Probabilmente sono necessari ulteriori studi randomizzati controllati per chiarire l'effetto della riabilitazione fisica sugli altri domini della PICS. Una precedente revisione sistematica non ha riportato alcun chiaro effetto della riabilitazione fisica dopo la dimissione dalla terapia intensiva per esiti clinicamente rilevanti, come la qualità della vita o la mortalità. (84) Prevenire quindi i sintomi della PICS durante il ricovero in UTI provoca sicuramente molti benefici dal punto di vista fisico rispetto al loro trattamento in seguito alla dimissione. La riabilitazione fisica per la mobilità include attività come il passaggio dallo stare seduti, a in piedi e poi alla deambulazione, nonché esercizi di mobilitazione passiva. (85) Un'indagine in terapia intensiva in Giappone ha rivelato che far sedere i pazienti sul bordo del letto in modo precoce è regolarmente effettuato in terapia intensiva, mentre tecniche avanzate quali la stimolazione elettrica neuromuscolare e l'uso del cicloergometro sono state fornite raramente. (86) Non ci sono ancora evidenze su quanto queste tecniche possano essere realmente efficaci.

Anche la nutrizione è essenziale per la prevenzione della PICS, soprattutto per la debolezza muscolare acquisita in terapia intensiva. Nei pazienti con grave infezione

da Covid-19, l'iperinfiammazione e l'immobilizzazione prolungata possono portare ad una perdita di volume muscolare del 30,1% in 10 giorni di ricovero in terapia intensiva (87). Inoltre, è stata osservata la malnutrizione, basata sulla *Global Leadership Initiative on Malnutrition*, con una frequenza del 18% durante il ricovero, del 79% alla dimissione dalla terapia intensiva e del 53% a 3 mesi da questa (88). Pertanto, un'adeguata terapia nutrizionale è essenziale durante e dopo i trattamenti contro il virus. Tuttavia, le complicazioni gastrointestinali sono comuni nei pazienti critici con Covid-19 con un'incidenza del 74%, rispetto al 37% nei pazienti con ARDS non Covid-19 (89). Queste complicazioni gastrointestinali sono spesso osservate dopo il terzo giorno di malattia critica e al 55% si tratta di transaminasi alte, al 48% di ileo paralitico e al 4% di ischemia intestinale. Anche se l'intolleranza all'alimentazione enterale richiede attento monitoraggio, l'adeguata terapia nutrizionale è raccomandata da tutte le linee guida (90,91). Queste raccomandano la prima nutrizione enterale entro 12–48 h. L'introito energetico deve essere calcolato (da 15 a 30 kcal/kg), in base all'indice di massa corporea e al livello di malnutrizione. Poiché la mobilitazione è spesso limitata nel trattamento di Covid-19, potrebbe essere necessario prendere in considerazione l'attività fisica per evitare la sovralimentazione. Sulla base delle linee guida, le proteine (più di 1,0–1,2 g/kg) devono essere fornite per prevenire la perdita muscolare. La nutrizione parenterale può essere presa in considerazione nei casi di intolleranza alla nutrizione enterale prolungata, come la durata di 5–7 giorni. Finora, non ci sono evidenze se la terapia nutrizionale influenza i risultati della PICS dei pazienti con Covid-19. Tuttavia, è importante notare che l'intervento nutrizionale combinato con l'esercizio fisico ha migliorato il livello nutrizionale e funzionale a breve termine. (92)

Altri interventi preventivi possono essere attuati sull'ambiente della terapia intensiva. I pazienti ricoverati sperimentano molti stimoli ambientali, in particolare rumore e luce. La presenza eccessiva di rumori è stata trattata in numerosi studi: un recente studio osservazionale effettuato in sei UTI ha evidenziato che il rumore di fondo ha avuto un impatto negativo sulla qualità del sonno. (93) Alcune RCT (94–98) hanno esaminato gli effetti della riduzione del rumore con dispositivi come tappi per le orecchie e cuffie con cancellazione del rumore, combinati o meno con maschere per gli occhi, sulla qualità del sonno tra i pazienti in terapia intensiva. Tutti gli studi hanno

riportato una qualità del sonno migliore nei pazienti con i dispositivi; tuttavia, tre su cinque studi sono stati condotti principalmente in pazienti post-chirurgici e uno era per lo più su pazienti non ventilati e con problemi cardiaci. Pertanto, questi risultati non hanno validità esterna per essere generalizzabili a tutte le popolazioni di pazienti in terapia intensiva. Il miglioramento della qualità del sonno utilizzando dispositivi di riduzione del rumore potrebbe comunque ridurre lo sviluppo del delirio in terapia intensiva: una metanalisi ha ricercato gli effetti dei tappi per le orecchie sullo sviluppo del delirio nei pazienti in UTI, evidenziando come questi abbiano ridotto significativamente il rischio di delirio. (99) Ad oggi, non ci sono prove dirette di una relazione tra fattori ambientali e menomazioni cognitive a lungo termine; tuttavia, come accennato in precedenza, alcuni studi hanno riportato una relazione significativa tra la riduzione del rumore e l'incidenza di delirio. (100) Il delirio in terapia intensiva era associato a deterioramento cognitivo a lungo termine; dunque, esiste la possibilità che fattori ambientali possano influenzare il deterioramento cognitivo a lungo termine attraverso il delirio durante il soggiorno in terapia intensiva a causa della ridotta qualità del sonno. Poco si sa circa gli effetti dell'ambiente sulla salute mentale dei pazienti dopo la terapia intensiva. Un RCT ha riferito che la musicoterapia o la cancellazione del rumore mediante le cuffie hanno ridotto l'ansia durante la degenza rispetto alle cure abituali nei pazienti con insufficienza respiratoria che richiedono ventilazione meccanica. Questi interventi potrebbero quindi influire sulla salute mentale dopo la terapia intensiva. (100)

Il ruolo dell'infermiere per quanto riguarda la prevenzione della PICS è molto importante all'interno delle UTI. Gli infermieri trascorrono la maggior parte del loro tempo ad assistere in modo diretto il paziente e possono mettere in pratica il pacchetto ABCDEFGH. Gli infermieri dovrebbero valutare anche la differenza tra la condizione del paziente nella pre-ospedalizzazione e quella alla dimissione, supportando la riconciliazione funzionale. Anche il coinvolgimento della famiglia gioca un ruolo chiave. (101) Fornire informazioni, comprese quelle sulla PICS, ai membri della famiglia e utilizzare un diario in terapia intensiva può rafforzare il collegamento tra paziente, familiari e personale medico. (102) Inoltre, può anche promuovere la partecipazione della famiglia alla cura del paziente.

I diari delle unità di terapia intensiva sono compilati da medici e famiglie per registrare lo stato del paziente mentre si trova in UTI e possono essere utilizzati per descrivere le esperienze del ricoverato. Il diario in terapia intensiva è scritto per il paziente da un familiare o dal personale medico, come ad esempio un infermiere, ma potrebbe anche essere registrato dal paziente stesso se questo ne fosse in grado. Questi diari possono aiutare a rendere il paziente più orientato e potrebbero prevenire la PICS alleviando ansia, depressione e sintomi di disturbo da stress post-traumatico sia nel ricoverato che nella sua famiglia. (103,104) Se l'equipe ospedaliera giudica utile il diario, allora il concetto viene spiegato al paziente e alla sua famiglia, e il diario viene avviato dopo aver ottenuto il loro consenso. Il diario è utilizzato per registrare periodicamente note generali su eventi quotidiani, la vita del paziente, la situazione riabilitativa e molto altro, a discrezione dell'infermiere responsabile. Se lo si desidera, possono essere incluse fotografie. Il medico responsabile e il fisioterapista coinvolti nella cura possono contribuire al diario. Quest'ultimo viene restituito al paziente alla dimissione dalla terapia intensiva.

Tuttavia, i pazienti Covid-19 richiedono un aumento dei carichi di lavoro infermieristici per quanto riguarda il monitoraggio, l'igiene, la mobilitazione e il posizionamento (compresa la posizione prona). Gli infermieri in terapia intensiva possono svolgere un ruolo importante con l'implementazione del diario di terapia intensiva per prevenire o attenuare i sintomi psicologici sia dei pazienti infetti da Covid-19 che delle loro famiglie. Anche durante la pandemia di Covid-19 i diari in terapia intensiva avrebbero avuto effetti positivi (ad esempio, i pazienti avrebbero potuto capire meglio cosa fosse successo effettivamente, riempire i buchi di memoria e far fronte a un'esperienza emotiva travolgente). Tuttavia il diario di terapia intensiva è stato utilizzato solo nel 25% dei pazienti con infezione da Covid-19. (80) Questo dato è probabilmente giustificato dal fatto che i familiari non potevano entrare all'interno delle stanze dei pazienti in isolamento e dall'enorme carenza di personale sanitario che le terapie intensive si sono ritrovate ad affrontare.

In un recente studio (105), sono stati proposti una serie di strumenti per la valutazione della PICS in modo da supportare l'evoluzione della sua ricerca vista la mancanza di un consenso univoco sulle giuste scale di valutazione. Si raccomanda di valutare la PICS entro 2-4 settimane dopo la dimissione dall'ospedale e poi continuamente nei

periodi di tempo successivi. Gli strumenti diagnostici della PICS sono elencati nella Tabella 3, suddivisi in base al loro utilizzo nella valutazione dei sintomi fisici, cognitivi e mentali e con il numero di *item* e il punteggio *cut off* specifico per ogni scala. Nelle menomazioni fisiche, la forza muscolare viene valutata utilizzando i punteggi del consiglio di ricerca medica (MRC) e i valori della forza di presa e le funzioni fisiche vengono valutate utilizzando il test del cammino di 6 minuti, EQ-5D-5L (*European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level*), SF-36 (*Short Form Health Survey*), l'indice di Barthel e la misura di indipendenza funzionale (FIM). Il punteggio MRC viene utilizzato principalmente per diagnosticare la debolezza acquisita in UTI, ma può essere utilizzata anche per valutare gli effetti funzionali e fisici della PICS. Il test di forza di presa (*Hand Grip strength*) è valido anche per valutare la forza muscolare associata alla salute mentale e alla qualità di vita. Il test del cammino di 6 minuti è uno dei test funzionali fisici più affidabili per la PICS, sebbene sia utilizzabile in un numero limitato di pazienti. Il deterioramento cognitivo può essere valutato utilizzando il test di valutazione cognitiva di Montreal (MoCA), il *mini-mental state exam* (MMSE), il mini-test cognitivo (Mini-Cog), il questionario sulla memoria corta (SMQ) e il questionario informativo sul declino cognitivo (IQCODE). Sebbene MMSE e Mini-Cog siano test di screening cognitivo ampiamente conosciuti nei sopravvissuti in terapia intensiva, il MoCA è un test più sensibile e raccomandato. L'ansia e la depressione sono spesso valutate utilizzando la scala di ansia e depressione ospedaliera (HADS) e la scala di autovalutazione dell'ansia di Zung (SAS) e la scala di autovalutazione della depressione di Zung (SDS). I questionari sulla salute del paziente PHQ 9 e PHQ 2 vengono utilizzati per lo *screening* della depressione e le scale sull'impatto degli eventi IES-R e IES-6 sono spesso utilizzate per lo *screening* del PTSD.

Tabella 3. Strumenti diagnostici per valutare la PICS

Dominio	Scale	Contenuti	Punteggi	Cut-off
Fisico	Punteggio MRC	Test manuale muscolare con 12 item	12-60	Debolezza muscolare (<48)
	Hand Grip strength	-	-	-
	Prova del cammino di 6 minuti	A pochi passi per 6 minuti	-	Punteggio relativo al valore standard
	EQ-5D-5L	5 livelli di gravità per 5 item	0-1	Valori diversi nei vari paesi
	SF-36	36 item	0-100	Cambio punteggio (>10)
	Indice di Barthel	Scala ADL con 10 item	0-100	Indipendenza ADL (<85)
	FIM	12 item	13-91	-
Cognitivo	Test MoCA	8 item	0-30	Lieve (18–25), moderata(10-17), grave (<10)
	MMSE	11 item	0-30	Lieve (<24), moderata (<20), grave (<10)
	Mini-Cog	Rammentare 3 item e disegnare un orologio	0-5	Disfunzione cognitiva (≤ 2)
	SMQ	14 item	4-46	<40
	IQCOD	26 item	0-3	≥ 1

Dominio	Scale	Contenuti	Punteggi	Cut-off
Mentale				
Ansia e depressione	HADS	14 item	0-14	≥ 8
	SAS e SDS	20 item	20-80	Ansia (>45), depressione: lieve (45-59), moderata (60-69), grave (70-80)
Depressione	PHQ-9	9 item	0-27	≥ 10
	PHQ-2	2 item	0-6	≥ 2
PTSD	IES-R	22 item	0-4 (media)	>1,6 in media
	IES-6	6 item	0-4 (media)	>1,75 in media
	PCL-5	20 item	0-80	$\geq 31-33$

MRC: consiglio di ricerca medica, MMT: test muscolare manuale, FIM: misura di indipendenza funzionale, MoCa: valutazione cognitiva di Montreal, MMSE: mini-esame dello stato mentale, Mini-Cog: mini test cognitivo, SMQ: short-memory questionnaire, IQCODE: questionario informativo sul declino cognitivo, HADS: scala di ansia e depressione ospedaliera, SAS: scala di autovalutazione dell'ansia di Zung, SDS: scala di autovalutazione della depressione di Zung, PHQ: questionario sulla salute del paziente, IES: scala dell'impatto degli eventi, PCL-5: checklist PTSD per DSM-5. (106)

2) Interventi di follow-up

Una volta che la PICS viene diagnosticata, ci sono ancora interventi che possono favorire il recupero. È necessario un sistema di *follow-up* per consentire ai pazienti di tornare nella comunità e per comprendere il decorso a lungo termine della PICS dopo l'infezione da Covid-19. In Italia è stata istituita una clinica di *follow-up* post-Covid-19 per monitorare i progressi e curare gli eventuali sintomi (107). Presso la clinica,

medici, neurologi, psichiatri, cardiologi e nutrizionisti eseguono esami fisici e valutazioni di vario tipo (respiratorie, cardiovascolari, della salute nutrizionale, cognitiva, mentale, ecc.) in base al programma ed eseguendo dei sondaggi di *follow-up*. Inoltre, nella maggior parte degli stati degli Stati Uniti, sono state costruite cliniche di assistenza post-Covid-19 per valutare e trattare i sintomi (108). Questo sistema è composto da collaborazioni con l'équipe di assistenza primaria e coordinamento dei servizi sanitari e sociali e richiede la collaborazione della comunità locale. Dobbiamo superare diverse barriere per condurre i *follow-up* per la PICS perché più della metà dei pazienti non può essere valutata a causa del loro stato di salute o di difficoltà tecniche. Le barriere percepite includevano la mancanza di fondi, la mancanza di spazio, la difficile identificazione di pazienti appropriati, la presenza della famiglia (109).

Un approccio multidisciplinare sembra ragionevole data la natura multifattoriale della PICS; tuttavia, ci sono diverse problematiche alla sua applicazione. Mancanza di organizzazione, risorse adeguate, personale adatto e prove di alta qualità per la sua efficacia rendono il trattamento di PICS un'impresa difficile, evidenziando la necessità di prevenzione e riconoscimento precoce. Per quanto riguarda la necessità di acquisire prove di alta qualità, è in corso una ricerca volta a stabilire definizioni, metodi e strumenti di valutazione chiari che standardizzeranno la diagnosi e consentiranno la produzione di prove generalizzabili.

Le cliniche post-rianimazione che forniscono il *follow-up* ai sopravvissuti in terapia intensiva possono essere utili fornendo consulenza e supporto ai pazienti e alle loro famiglie, nonché un'adeguata educazione in merito alla riabilitazione, ad un buono stato nutrizionale e un sonno adeguato. (109)

I pazienti con sintomi psichiatrici possono trarre beneficio dal trattamento con una combinazione di farmacoterapia e misure non farmacologiche, come terapie psicologiche e comportamentali. Non esiste un farmaco specifico che si sia dimostrato utile nel trattamento dei sintomi psichiatrici correlati alla PICS e non è chiaro in cosa questi differiscano fisiopatologicamente dalla depressione, dall'ansia e dal disturbo da stress post-traumatico non correlati alla PICS. Un recente rapporto in un modello PICS murino ha suggerito che il sistema GABAergico, e in particolare la disfunzione

dell'interneurone correlata alla parvalbumina nell'ippocampo, può giocare un ruolo significativo nella fisiopatologia della PICS e che il trattamento precoce con fluoxetina, un farmaco antidepressivo, può alleviare questa patologia. Mancano ancora risultati rilevanti dagli studi effettuati sugli uomini. Per quanto riguarda le altre terapie, quella cognitivo-comportamentale è considerata il trattamento non farmacologico di prima linea per la maggior parte dei disturbi psicologici correlati alla PICS e PICS-F, vale a dire depressione, ansia e PTSD. (110) I programmi cognitivo-comportamentali hanno il vantaggio di essere effettuati tramite *smartphone* e applicazioni informatiche, e possono quindi essere consegnati anche durante le rigide condizioni della pandemia. (111) Post-terapia intensiva le cliniche possono nuovamente fornire il collegamento necessario per il tempestivo riconoscimento di aspetti cognitivi o altri sintomi psichiatrici di PICS.

La disfunzione fisica richiede un approccio multidisciplinare che includa esercizio, fisioterapia, terapia occupazionale e riabilitazione e richiede il coinvolgimento di medici, neuropsichiatri, fisioterapisti e terapisti respiratori. (112) In questo contesto possono essere applicate nuove tecniche promettenti che mirano al recupero dalla PICS combinando una valutazione obiettiva della massa corporea magra e del metabolismo ed interventi di buona alimentazione ed esercizio fisico. (113–115) Ad esempio, è stato dimostrato che le riserve di glicogeno muscolare si esauriscono precocemente durante la malattia critica. (114) Questo è importante perché le proteine muscolari devono quindi essere scomposte dal corpo per produrre energia una volta che le riserve di glicogeno sono esaurite. Sono state sviluppate nuove tecnologie ad ultrasuoni che misurano il contenuto di glicogeno nei muscoli e, se combinato con adeguati interventi nutrizionali, può aiutare a ripristinare la capacità anabolica e ridurre o invertire la perdita muscolare. (116)

Le cliniche di *follow-up* delle unità di terapia intensiva sono specializzate per i pazienti sopravvissuti e dimessi dalla terapia intensiva. Hanno attirato l'attenzione come luogo per la diagnosi e il trattamento di PICS. Queste cliniche di *follow-up* si sono diffuse principalmente in Europa negli ultimi 20 anni, ma si stanno gradualmente diffondendo anche in Nord America. Le cliniche non hanno fissato un metodo di valutazione del paziente e gli interventi terapeutici variano in base alle strutture. Oltre a supportare la riabilitazione fisica, la funzione cognitiva e i sintomi mentali, all'interno della clinica

ci sono i cosiddetti “farmacisti clinici” che lavorano direttamente con medici e altri operatori sanitari per garantire che i farmaci prescritti ai pazienti contribuiscano ai migliori risultati di salute possibili.

Lo studio RaCTICaL è un RCT rappresentativo che ha esaminato l'utilità delle cliniche di *follow-up* in terapia intensiva. (64) L'RCT condotto in tre istituti del Regno Unito ha preso di mira tutti i pazienti sopravvissuti al ricovero in ospedale dopo aver ricevuto un trattamento intensivo. Nel gruppo di intervento, è stata effettuata la riabilitazione dal momento della dimissione fino a 3 mesi da essa e l'osservazione clinica di *follow-up* è stata effettuata a 3 e a 9 mesi. Né riabilitazione né *follow-up* è stato effettuato nel gruppo di controllo. Gli obiettivi primari erano il punteggio relativo alla qualità della vita e l'SF-36 dopo 12 mesi e quelli secondari erano il punteggio relativo alla qualità della vita relativo alla salute dopo 6 mesi e gli anni di vita migliorati in qualità, la presenza di disturbo da stress post-traumatico e gravità dell'esordio, la scala di ansia e depressione ospedaliera dopo 12 mesi ed efficienza dei costi dopo 12 mesi. Tuttavia, il programma di *follow-up* di terapia intensiva guidato dall'infermiere non ha mostrato nessuna prova dell'effetto o del rapporto costo-efficacia nel miglioramento della qualità di vita del paziente nell'anno successivo alla dimissione. Ulteriore lavoro dovrebbe quindi concentrarsi sul ruolo della riabilitazione fisica precoce, sul delirio, sulle disfunzioni cognitive e sul coinvolgimento dei parenti durante il recupero da una grave malattia. Le unità di terapia intensiva dovrebbero rivedere i loro programmi sulla base di questi risultati. Nel 2015, è stata fatta una revisione e metanalisi per esaminare gli effetti del *follow-up* in terapia intensiva sugli esiti incentrati sul paziente, ovvero sulla qualità della vita, ansia, depressione, PTSD, funzione fisica e cognitiva, e reintegrazione. (117) I risultati hanno indicato che le visite periodiche di *follow-up* non migliorano la qualità della vita, ansia, depressione, funzione fisica o cognitiva, o ritorno al lavoro. Tuttavia, sembravano ridurre i sintomi di PTSD dopo il ricovero in terapia intensiva, forse grazie a interventi volti a riformulare l'esperienza in UTI. In questo momento, non è chiaro se l'intervento sia efficace. Post-terapia intensiva, il *follow-up* deve essere sviluppato in collaborazione con i pazienti e le loro famiglie e gli effetti dovrebbero essere studiati più ampiamente e in contesti comparabili. Le cliniche dovrebbero essere il luogo per il *follow-up* della PICS sviluppato durante il ricovero, così come per la scoperta e il trattamento di nuovi sintomi insorti dopo la

dimissione. Non ci sono prove sufficienti per quanto riguarda l'utilità delle cliniche di *follow-up* in terapia intensiva; quindi, ulteriori studi sono necessari per lo sviluppo futuro.

Capitolo 5 DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Lo scopo ultimo dell'assistenza in terapia intensiva alla dimissione è fornire la migliore qualità di vita possibile compatibilmente agli esiti della malattia. Il Covid-19 ha aumentato notevolmente il numero di sopravvissuti in terapia intensiva e ora sia l'assistenza sanitaria che la terapia intensiva sono argomenti di interesse pubblico senza precedenti. Una maggiore consapevolezza dell'assistenza in terapia intensiva potrebbe fornire maggiori opportunità di dialogo sulle esperienze in UTI, forse permettendo ai pazienti e alle famiglie di aprirsi e di condividere di più sulle loro sfide in corso.

La pandemia di Covid-19 ha costituito un enorme onere per la vita dei pazienti e per la società. L'obiettivo finale della prevenzione della PICS non è solo la prevenzione dei disturbi fisici, cognitivi e mentali, ma anche dare l'opportunità ai sopravvissuti di tornare alle loro vite. La disoccupazione è comune, e quasi la metà dei sopravvissuti in terapia intensiva soffre di stress finanziario dopo la dimissione dall'ospedale (118). Il tasso di suicidio nei sopravvissuti alla PICS è due volte superiore rispetto ai sopravvissuti ospedalieri non in terapia intensiva, e dare quindi un sostegno a queste persone è essenziale. Anche l'impatto per la società deve essere tenuto in considerazione. I tassi di riammissione dei sopravvissuti in terapia intensiva erano del 15%, 26%, e 43%, rispettivamente a 30 giorni, 90 giorni e 1 anno dopo la dimissione, e il numero di risorse utilizzate è rilevante (119). L'utilizzo del pacchetto ABCDEFGH ha ridotto il costo sanitario di degenza in ospedale di circa il 30% e anche il *follow-up* dei sopravvissuti in terapia intensiva ha ridotto il costo sanitario annuale (120). Abbiamo bisogno quindi di prepararci ad affrontare il gran numero di pazienti che saranno affetti da alcuni dei sintomi della PICS a causa della recente pandemia di Covid-19.

L'identificazione di antecedenti come età, sesso e trattamenti correlati alla terapia intensiva identificati nella letteratura può aiutare i medici a sviluppare una consapevolezza dei fattori di rischio della PICS e quindi migliorare il trattamento e la prevenzione. Tuttavia, sono necessarie ulteriori ricerche per valutare sistematicamente questi fattori di rischio e accertarne l'entità e l'influenza relazionale. Dopo aver esaminato le conseguenze degli studi, questa analisi concettuale ha rilevato che i

pazienti spesso sperimentano complicazioni avverse a lungo termine, causando una diminuzione della qualità della vita e un sovraccarico dei loro *caregiver*. Tuttavia, alcuni pazienti stabiliscono una nuova normalità e una strategia di *coping* positiva, sebbene possano manifestare alcuni sintomi PICS, quindi è possibile che fornire supporto a questi pazienti possa produrre risultati positivi.

Questa revisione ha riassunto i recenti progressi sulla PICS e le potenziali strategie da attuare per aiutare i numerosi casi emergenti dopo essere sopravvissuti all'infezione da Covid-19.

In definitiva il messaggio essenziale che vorrei inviare a chi si occupa di salute pubblica è che la PICS è una malattia critica in aumento a causa del Covid-19 e che sta cambiando la vita dei sopravvissuti con esiti di malattia che impediscono il loro ritorno ad una vita normale. Nonostante questa sindrome costituisca un grande ostacolo per il sistema sanitario e per le terapie intensive, sono necessarie evidenze per cercare gli approcci corretti non solo per salvare la vita ai pazienti, ma anche per migliorare la loro qualità di vita oltre la sopravvivenza.

Da questa revisione, è emersa la necessità di concentrarsi sulla prevenzione della PICS piuttosto che sul suo trattamento una volta ricevuta la diagnosi, in quanto si tratta di una sindrome molto complessa e i cui sintomi sono concatenati tra loro. Nonostante ciò, da molti articoli si evince la difficoltà durante la recente pandemia di Covid-19 di attuare molti interventi preventivi previsti a causa della mancanza di personale negli ospedali, dell'estrema contagiosità del virus e della necessità di mettere in isolamento questo tipo di pazienti.

I limiti di questa revisione bibliografica sono la scarsità di articoli riguardo l'attuale gestione di casi PICS in Italia e riguardo il loro trattamento. Inoltre non vi è un consenso univoco sugli strumenti di valutazione da utilizzare per valutare e diagnosticare la presenza di PICS all'interno degli ospedali e delle cliniche italiane.

BIBLIOGRAFIA

1. Vrettou CS, Mantziou V, Vassiliou AG, Orfanos SE, Kotanidou A, Dimopoulou I. Post-Intensive Care Syndrome in Survivors from Critical Illness including COVID-19 Patients: A Narrative Review. *Life Basel Switz.* 12 gennaio 2022;12(1):107.
2. Crispo A, Bimonte S, Porciello G, Forte CA, Cuomo G, Montagnese C, et al. Strategies to evaluate outcomes in long-COVID-19 and post-COVID survivors. *Infect Agent Cancer.* 30 ottobre 2021;16(1):62.
3. Proffitt T, Menzies V. Relationship of symptoms associated with ICU-survivorship: An integrative literature review. *Intensive Crit Care Nurs.* agosto 2019;53:60–7.
4. Altman MT, Knauert MP, Murphy TE, Ahasic AM, Chauhan Z, Pisani MA. Association of intensive care unit delirium with sleep disturbance and functional disability after critical illness: an observational cohort study. *Ann Intensive Care.* 8 maggio 2018;8(1):63.
5. Serrano P, Kheir YNP, Wang S, Khan S, Scheunemann L, Khan B. Aging and Postintensive Care Syndrome- Family: A Critical Need for Geriatric Psychiatry. *Am J Geriatr Psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry.* aprile 2019;27(4):446–54.
6. Carod-Artal FJ. [Post-COVID-19 syndrome: epidemiology, diagnostic criteria and pathogenic mechanisms involved]. *Rev Neurol.* 1 giugno 2021;72(11):384–96.
7. Harvey MA, Davidson JE. Postintensive Care Syndrome: Right Care, Right Now...and Later. *Crit Care Med.* febbraio 2016;44(2):381–5.
8. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China - PubMed [Internet]. [citato 23 settembre 2022]. Disponibile su: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32275288/>
9. Carenzo L, Protti A, Dalla Corte F, Aceto R, Iapichino G, Milani A, et al. Short-term health-related quality of life, physical function and psychological consequences of severe COVID-19. *Ann Intensive Care.* 4 giugno 2021;11(1):91.
10. Clinical Outcomes Among Patients With 1-Year Survival Following Intensive Care Unit Treatment for COVID-19 - PubMed [Internet]. [citato 23 settembre 2022]. Disponibile su: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35072716/>
11. Biomechanical and nonfunctional assessment of physical capacity in male ICU survivors - PubMed [Internet]. [citato 23 settembre 2022]. Disponibile su: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23222267/>
12. Jb P, K M, H K, A P. Long-term physical outcome in patients with septic shock. *Acta Anaesthesiol Scand* [Internet]. luglio 2009 [citato 23 settembre 2022];53(6). Disponibile su: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19388891/>
13. Herridge MS, Batt J, Santos CD. ICU-acquired weakness, morbidity, and death. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 agosto 2014;190(4):360–2.

14. S Y, S A, A R, S F, S O, T T, et al. Long-Term Quality of Life Among Survivors of Severe Sepsis: Analyses of Two International Trials. *Crit Care Med* [Internet]. agosto 2016 [citato 23 settembre 2022];44(8). Disponibile su: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26992066/>
15. Kress JP, Hall JB. ICU-acquired weakness and recovery from critical illness. *N Engl J Med*. 24 aprile 2014;370(17):1626–35.
16. Farhan H, Moreno-Duarte I, Latronico N, Zafonte R, Eikermann M. Acquired Muscle Weakness in the Surgical Intensive Care Unit: Nosology, Epidemiology, Diagnosis, and Prevention. *Anesthesiology*. gennaio 2016;124(1):207–34.
17. Berlińska A, Świątkowska-Stodulska R, Sworczak K. Old Problem, New Concerns: Hypercortisolemia in the Time of COVID-19. *Front Endocrinol*. 2021;12:711612.
18. Appleton RT, Kinsella J, Quasim T. The incidence of intensive care unit-acquired weakness syndromes: A systematic review. *J Intensive Care Soc*. maggio 2015;16(2):126–36.
19. De Jonghe B, Bastuji-Garin S, Sharshar T, Outin H, Brochard L. Does ICU-acquired paresis lengthen weaning from mechanical ventilation? *Intensive Care Med*. giugno 2004;30(6):1117–21.
20. Guarneri B, Bertolini G, Latronico N. Long-term outcome in patients with critical illness myopathy or neuropathy: the Italian multicentre CRIMYNE study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. luglio 2008;79(7):838–41.
21. Dinglas VD, Aronson Friedman L, Colantuoni E, Mendez-Tellez PA, Shanholtz CB, Ciesla ND, et al. Muscle Weakness and 5-Year Survival in Acute Respiratory Distress Syndrome Survivors. *Crit Care Med*. marzo 2017;45(3):446–53.
22. Stevens RD, Dowdy DW, Michaels RK, Mendez-Tellez PA, Pronovost PJ, Needham DM. Neuromuscular dysfunction acquired in critical illness: a systematic review. *Intensive Care Med*. novembre 2007;33(11):1876–91.
23. Stevens RD, Marshall SA, Cornblath DR, Hoke A, Needham DM, de Jonghe B, et al. A framework for diagnosing and classifying intensive care unit-acquired weakness. *Crit Care Med*. ottobre 2009;37(10 Suppl):S299-308.
24. Fujinami Y, Inoue S, Ono Y, Miyazaki Y, Fujioka K, Yamashita K, et al. Sepsis Induces Physical and Mental Impairments in a Mouse Model of Post-Intensive Care Syndrome. *J Clin Med*. 9 aprile 2021;10(8):1593.
25. Jackson JC, Pandharipande PP, Girard TD, Brummel NE, Thompson JL, Hughes CG, et al. Depression, post-traumatic stress disorder, and functional disability in survivors of critical illness in the BRAIN-ICU study: a longitudinal cohort study. *Lancet Respir Med*. maggio 2014;2(5):369–79.
26. Kemp HI, Corner E, Colvin LA. Chronic pain after COVID-19: implications for rehabilitation. *Br J Anaesth*. ottobre 2020;125(4):436–40.
27. Wolters AE, Slooter AJC, van der Kooi AW, van Dijk D. Cognitive impairment after intensive care unit admission: a systematic review. *Intensive Care Med*. marzo 2013;39(3):376–86.

28. Jackson JC, Mitchell N, Hopkins RO. Cognitive functioning, mental health, and quality of life in ICU survivors: an overview. *Crit Care Clin.* luglio 2009;25(3):615–28, x.
29. Sakusic A, Rabinstein AA. Cognitive outcomes after critical illness. *Curr Opin Crit Care.* ottobre 2018;24(5):410–4.
30. Sakusic A, O'Horo JC, Dziadzko M, Volha D, Ali R, Singh TD, et al. Potentially Modifiable Risk Factors for Long-Term Cognitive Impairment After Critical Illness: A Systematic Review. *Mayo Clin Proc.* gennaio 2018;93(1):68–82.
31. Jackson JC, Gordon SM, Ely EW, Burger C, Hopkins RO. Research issues in the evaluation of cognitive impairment in intensive care unit survivors. *Intensive Care Med.* novembre 2004;30(11):2009–16.
32. Guerra C, Hua M, Wunsch H. Risk of a Diagnosis of Dementia for Elderly Medicare Beneficiaries after Intensive Care. *Anesthesiology.* novembre 2015;123(5):1105–12.
33. Pisani MA, Redlich C, McNicoll L, Ely EW, Inouye SK. Underrecognition of preexisting cognitive impairment by physicians in older ICU patients. *Chest.* dicembre 2003;124(6):2267–74.
34. Pisani MA, Redlich CA, McNicoll L, Ely EW, Friedkin RJ, Inouye SK. Short-term outcomes in older intensive care unit patients with dementia. *Crit Care Med.* giugno 2005;33(6):1371–6.
35. Hopkins RO, Suchyta MR, Snow GL, Jephson A, Weaver LK, Orme JF. Blood glucose dysregulation and cognitive outcome in ARDS survivors. *Brain Inj.* 2010;24(12):1478–84.
36. Ambrosino N, Bruletti G, Scala V, Porta R, Vitacca M. Cognitive and perceived health status in patient with chronic obstructive pulmonary disease surviving acute on chronic respiratory failure: a controlled study. *Intensive Care Med.* febbraio 2002;28(2):170–7.
37. Pandharipande PP, Girard TD, Ely EW. Long-term cognitive impairment after critical illness. *N Engl J Med.* 9 gennaio 2014;370(2):185–6.
38. Schillerstrom JE, Horton MS, Schillerstrom TL, Joshi KG, Earthman BS, Velez AM, et al. Prevalence, Course, and Risk Factors for Executive Impairment in Patients Hospitalized on a General Medicine Service. *Psychosom J Consult Liaison Psychiatry.* 2005;46(5):411–7.
39. Denke C, Balzer F, Menk M, Szur S, Brosinsky G, Tafelski S, et al. Long-term sequelae of acute respiratory distress syndrome caused by severe community-acquired pneumonia: Delirium-associated cognitive impairment and post-traumatic stress disorder. *J Int Med Res.* giugno 2018;46(6):2265–83.
41. Kotfis K, Williams Roberson S, Wilson J, Pun B, Ely EW, Jeżowska I, et al. COVID-19: What do we need to know about ICU delirium during the SARS-CoV-2 pandemic? *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2020;52(2):132–8.
42. Kotfis K, Williams Roberson S, Wilson JE, Dabrowski W, Pun BT, Ely EW. COVID-19: ICU delirium management during SARS-CoV-2 pandemic. *Crit Care Lond Engl.* 28 aprile 2020;24(1):176.

43. Sasannejad C, Ely EW, Lahiri S. Long-term cognitive impairment after acute respiratory distress syndrome: a review of clinical impact and pathophysiological mechanisms. *Crit Care*. 12 novembre 2019;23(1):352.
44. Hopkins RO, Weaver LK, Collingridge D, Parkinson RB, Chan KJ, Orme JF. Two-year cognitive, emotional, and quality-of-life outcomes in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 febbraio 2005;171(4):340–7.
45. Davidson JE, Jones C, Bienvenu OJ. Family response to critical illness: postintensive care syndrome-family. *Crit Care Med*. febbraio 2012;40(2):618–24.
46. Davydow DS, Gifford JM, Desai SV, Needham DM, Bienvenu OJ. Posttraumatic stress disorder in general intensive care unit survivors: a systematic review. *Gen Hosp Psychiatry*. ottobre 2008;30(5):421–34.
47. Fuke R, Hifumi T, Kondo Y, Hatakeyama J, Takei T, Yamakawa K, et al. Early rehabilitation to prevent postintensive care syndrome in patients with critical illness: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 5 maggio 2018;8(5):e019998.
48. Asimakopoulou E, Madianos M. [Depression and post-traumatic stress disorder among patients in intensive care units]. *Psychiatr Psychiatr*. dicembre 2014;25(4):257–69.
49. Desai SV, Law TJ, Needham DM. Long-term complications of critical care. *Crit Care Med*. febbraio 2011;39(2):371–9.
50. Griffiths J, Gager M, Alder N, Fawcett D, Waldmann C, Quinlan J. A self-report-based study of the incidence and associations of sexual dysfunction in survivors of intensive care treatment. *Intensive Care Med*. marzo 2006;32(3):445–51.
51. Broomhead LR, Brett SJ. Clinical review: Intensive care follow-up--what has it told us? *Crit Care Lond Engl*. ottobre 2002;6(5):411–7.
52. Kapfhammer HP, Rothenhäusler HB, Krauseneck T, Stoll C, Schelling G. Posttraumatic stress disorder and health-related quality of life in long-term survivors of acute respiratory distress syndrome. *Am J Psychiatry*. gennaio 2004;161(1):45–52.
53. Weinert CR, Gross CR, Kangas JR, Bury CL, Marinelli WA. Health-related quality of life after acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. ottobre 1997;156(4 Pt 1):1120–8.
54. Martillo MA, Dangayach NS, Tabacof L, Spielman LA, Dams-O'Connor K, Chan CC, et al. Postintensive Care Syndrome in Survivors of Critical Illness Related to Coronavirus Disease 2019: Cohort Study From a New York City Critical Care Recovery Clinic. *Crit Care Med*. 1 settembre 2021;49(9):1427–38.
55. Zatzick D, Jurkovich GJ, Rivara FP, Wang J, Fan MY, Joesch J, et al. A national US study of posttraumatic stress disorder, depression, and work and functional outcomes after hospitalization for traumatic injury. *Ann Surg*. settembre 2008;248(3):429–37.
56. Wells KB, Stewart A, Hays RD, Burnam MA, Rogers W, Daniels M, et al. The functioning and well-being of depressed patients. Results from the Medical Outcomes Study. *JAMA*. 18 agosto 1989;262(7):914–9.

57. Rattray JE, Johnston M, Wildsmith J a. W. Predictors of emotional outcomes of intensive care. *Anaesthesia*. novembre 2005;60(11):1085–92.
58. Samuelson K a. M, Lundberg D, Fridlund B. Stressful memories and psychological distress in adult mechanically ventilated intensive care patients - a 2-month follow-up study. *Acta Anaesthesiol Scand*. luglio 2007;51(6):671–8.
59. Wade DM, Howell DC, Weinman JA, Hardy RJ, Mythen MG, Brewin CR, et al. Investigating risk factors for psychological morbidity three months after intensive care: a prospective cohort study. *Crit Care Lond Engl*. 15 ottobre 2012;16(5):R192.
60. Davydow DS, Desai SV, Needham DM, Bienvenu OJ. Psychiatric morbidity in survivors of the acute respiratory distress syndrome: a systematic review. *Psychosom Med*. maggio 2008;70(4):512–9.
61. Mikkelsen ME, Christie JD, Lancken PN, Biester RC, Thompson BT, Bellamy SL, et al. The adult respiratory distress syndrome cognitive outcomes study: long-term neuropsychological function in survivors of acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 giugno 2012;185(12):1307–15.
62. Myhren H, Ekeberg O, Tøien K, Karlsson S, Stokland O. Posttraumatic stress, anxiety and depression symptoms in patients during the first year post intensive care unit discharge. *Crit Care Lond Engl*. 2010;14(1):R14.
63. Nikayin S, Rabiee A, Hashem MD, Huang M, Bienvenu OJ, Turnbull AE, et al. Anxiety symptoms in survivors of critical illness: a systematic review and meta-analysis. *Gen Hosp Psychiatry*. dicembre 2016;43:23–9.
64. Cuthbertson BH, Rattray J, Campbell MK, Gager M, Roughton S, Smith A, et al. The PRaCTICaL study of nurse led, intensive care follow-up programmes for improving long term outcomes from critical illness: a pragmatic randomised controlled trial. *BMJ*. 16 ottobre 2009;339:b3723.
65. Bienvenu OJ, Colantuoni E, Mendez-Tellez PA, Shanholtz C, Dennison-Himmelfarb CR, Pronovost PJ, et al. Cooccurrence of and remission from general anxiety, depression, and posttraumatic stress disorder symptoms after acute lung injury: a 2-year longitudinal study. *Crit Care Med*. marzo 2015;43(3):642–53.
66. Hatch R, Young D, Barber V, Griffiths J, Harrison DA, Watkinson P. Anxiety, Depression and Post Traumatic Stress Disorder after critical illness: a UK-wide prospective cohort study. *Crit Care Lond Engl*. 23 novembre 2018;22(1):310.
67. Bienvenu OJ, Williams JB, Yang A, Hopkins RO, Needham DM. Posttraumatic stress disorder in survivors of acute lung injury: evaluating the Impact of Event Scale-Revised. *Chest*. luglio 2013;144(1):24–31.
68. Bienvenu OJ, Gellar J, Althouse BM, Colantuoni E, Sricharoenchai T, Mendez-Tellez PA, et al. Post-traumatic stress disorder symptoms after acute lung injury: a 2-year prospective longitudinal study. *Psychol Med*. dicembre 2013;43(12):2657–71.
69. Needham DM, Davidson J, Cohen H, Hopkins RO, Weinert C, Wunsch H, et al. Improving long-term outcomes after discharge from intensive care unit: report from a stakeholders' conference. *Crit Care Med*. febbraio 2012;40(2):502–9.

70. Gries CJ, Engelberg RA, Kross EK, Zatzick D, Nielsen EL, Downey L, et al. Predictors of symptoms of posttraumatic stress and depression in family members after patient death in the ICU. *Chest*. febbraio 2010;137(2):280–7.
71. Azoulay E, Pochard F, Kentish-Barnes N, Chevret S, Aboab J, Adrie C, et al. Risk of post-traumatic stress symptoms in family members of intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 maggio 2005;171(9):987–94.
72. McAdam JL, Dracup KA, White DB, Fontaine DK, Puntillo KA. Symptom experiences of family members of intensive care unit patients at high risk for dying. *Crit Care Med*. aprile 2010;38(4):1078–85.
73. Anderson WG, Arnold RM, Angus DC, Bryce CL. Posttraumatic stress and complicated grief in family members of patients in the intensive care unit. *J Gen Intern Med*. novembre 2008;23(11):1871–6.
74. Jones C, Skirrow P, Griffiths RD, Humphris G, Ingleby S, Eddleston J, et al. Post-traumatic stress disorder-related symptoms in relatives of patients following intensive care. *Intensive Care Med*. marzo 2004;30(3):456–60.
75. Cameron JI, Chu LM, Matte A, Tomlinson G, Chan L, Thomas C, et al. One-Year Outcomes in Caregivers of Critically Ill Patients. *N Engl J Med*. 12 maggio 2016;374(19):1831–41.
76. Lautrette A, Darmon M, Megarbane B, Joly LM, Chevret S, Adrie C, et al. A communication strategy and brochure for relatives of patients dying in the ICU. *N Engl J Med*. 1 febbraio 2007;356(5):469–78.
77. Pun BT, Balas MC, Barnes-Daly MA, Thompson JL, Aldrich JM, Barr J, et al. Caring for Critically Ill Patients with the ABCDEF Bundle: Results of the ICU Liberation Collaborative in Over 15,000 Adults. *Crit Care Med*. gennaio 2019;47(1):3–14.
78. Routsis C, Gerovasili V, Vasileiadis I, Karatzanos E, Pitsolis T, Tripodaki E, et al. Electrical muscle stimulation prevents critical illness polyneuromyopathy: a randomized parallel intervention trial. *Crit Care Lond Engl*. 2010;14(2):R74.
79. Davidson JE, Harvey MA, Bemis-Dougherty A, Smith JM, Hopkins RO. Implementation of the Pain, Agitation, and Delirium Clinical Practice Guidelines and promoting patient mobility to prevent post-intensive care syndrome. *Crit Care Med*. settembre 2013;41(9 Suppl 1):S136-145.
80. Liu K, Nakamura K, Katsukawa H, Elhadi M, Nydahl P, Ely EW, et al. ABCDEF Bundle and Supportive ICU Practices for Patients With Coronavirus Disease 2019 Infection: An International Point Prevalence Study. *Crit Care Explor*. marzo 2021;3(3):e0353.
81. Fan E, Dowdy DW, Colantuoni E, Mendez-Tellez PA, Sevransky JE, Shanholtz C, et al. Physical complications in acute lung injury survivors: a two-year longitudinal prospective study. *Crit Care Med*. aprile 2014;42(4):849–59.
82. Naidech AM, Beaumont JL, Rosenberg NF, Maas MB, Kosteva AR, Ault ML, et al. Intracerebral hemorrhage and delirium symptoms. Length of stay, function, and quality of life in a 114-patient cohort. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 dicembre 2013;188(11):1331–7.

83. Nishida O, Ogura H, Egi M, Fujishima S, Hayashi Y, Iba T, et al. The Japanese Clinical Practice Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2016 (J-SSCG 2016). *Acute Med Surg.* gennaio 2018;5(1):3–89.
84. Connolly B, Salisbury L, O'Neill B, Geneen L, Douiri A, Grocott MPW, et al. Exercise rehabilitation following intensive care unit discharge for recovery from critical illness. *Cochrane Database Syst Rev.* 22 giugno 2015;(6):CD008632.
85. Taito S, Shime N, Ota K, Yasuda H. Early mobilization of mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *J Intensive Care.* 2016;4:50.
86. Taito S, Sanui M, Yasuda H, Shime N, Lefor AK, Japanese Society of Education for Physicians and Trainees in Intensive Care (JSEPTIC) Clinical Trial Group. Current rehabilitation practices in intensive care units: a preliminary survey by the Japanese Society of Education for Physicians and Trainees in Intensive Care (JSEPTIC) Clinical Trial Group. *J Intensive Care.* 2016;4:66.
87. de Andrade-Junior MC, de Salles ICD, de Brito CMM, Pastore-Junior L, Righetti RF, Yamaguti WP. Skeletal Muscle Wasting and Function Impairment in Intensive Care Patients With Severe COVID-19. *Front Physiol.* 2021;12:640973.
88. Rives-Lange C, Zimmer A, Merazka A, Carette C, Martins-Bexinga A, Hauw-Berlemont C, et al. Evolution of the nutritional status of COVID-19 critically-ill patients: A prospective observational study from ICU admission to three months after ICU discharge. *Clin Nutr Edinb Scotl.* 24 maggio 2021;S0261-5614(21)00257-0.
89. El Moheb M, Naar L, Christensen MA, Kapoen C, Maurer LR, Farhat M, et al. Gastrointestinal Complications in Critically Ill Patients With and Without COVID-19. *JAMA.* 10 novembre 2020;324(18):1899–901.
90. Barazzoni R, Bischoff SC, Breda J, Wickramasinghe K, Krznaric Z, Nitzan D, et al. ESPEN expert statements and practical guidance for nutritional management of individuals with SARS-CoV-2 infection. *Clin Nutr Edinb Scotl.* giugno 2020;39(6):1631–8.
91. Chapple LAS, Fetterplace K, Asrani V, Burrell A, Cheng AC, Collins P, et al. Nutrition management for critically and acutely unwell hospitalised patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Australia and New Zealand. *Aust Crit Care Off J Confed Aust Crit Care Nurses.* settembre 2020;33(5):399–406.
92. Gobbi M, Brunani A, Arreghini M, Baccalaro G, Dellepiane D, La Vela V, et al. Nutritional status in post SARS-Cov2 rehabilitation patients. *Clin Nutr Edinb Scotl.* 20 aprile 2021;S0261-5614(21)00205-3.
93. Simons KS, Verweij E, Lemmens PMC, Jelfs S, Park M, Spronk PE, et al. Noise in the intensive care unit and its influence on sleep quality: a multicenter observational study in Dutch intensive care units. *Crit Care Lond Engl.* 5 ottobre 2018;22(1):250.
94. Hu RF, Jiang XY, Hegadoren KM, Zhang YH. Effects of earplugs and eye masks combined with relaxing music on sleep, melatonin and cortisol levels in ICU patients: a randomized controlled trial. *Crit Care Lond Engl.* 27 marzo 2015;19:115.

95. Le Guen M, Nicolas-Robin A, Lebard C, Arnulf I, Langeron O. Earplugs and eye masks vs routine care prevent sleep impairment in post-anaesthesia care unit: a randomized study. *Br J Anaesth.* gennaio 2014;112(1):89–95.
96. Litton E, Elliott R, Ferrier J, Webb SAR. Quality sleep using earplugs in the intensive care unit: the QUIET pilot randomised controlled trial. *Crit Care Resusc J Australas Acad Crit Care Med.* giugno 2017;19(2):128–33.
97. Menger J, Urbanek B, Skhirtladze-Dworschak K, Wolf V, Fischer A, Rinösl H, et al. Earplugs during the first night after cardiothoracic surgery may improve a fast-track protocol. *Minerva Anesthesiol.* gennaio 2018;84(1):49–57.
98. Scotto CJ, McClusky C, Spillan S, Kimmel J. Earplugs improve patients' subjective experience of sleep in critical care. *Nurs Crit Care.* agosto 2009;14(4):180–4.
99. Litton E, Carnegie V, Elliott R, Webb SAR. The Efficacy of Earplugs as a Sleep Hygiene Strategy for Reducing Delirium in the ICU: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med.* maggio 2016;44(5):992–9.
100. Chlan LL, Weinert CR, Heiderscheit A, Tracy MF, Skaar DJ, Guttormson JL, et al. Effects of patient-directed music intervention on anxiety and sedative exposure in critically ill patients receiving mechanical ventilatory support: a randomized clinical trial. *JAMA.* 12 giugno 2013;309(22):2335–44.
101. Davidson JE, Powers K, Hedayat KM, Tieszen M, Kon AA, Shepard E, et al. Clinical practice guidelines for support of the family in the patient-centered intensive care unit: American College of Critical Care Medicine Task Force 2004-2005. *Crit Care Med.* febbraio 2007;35(2):605–22.
102. Azoulay E, Pochard F, Chevret S, Jourdain M, Bornstain C, Wernet A, et al. Impact of a family information leaflet on effectiveness of information provided to family members of intensive care unit patients: a multicenter, prospective, randomized, controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 febbraio 2002;165(4):438–42.
103. Garrouste-Orgeas M, Coquet I, Périer A, Timsit JF, Pochard F, Lancrin F, et al. Impact of an intensive care unit diary on psychological distress in patients and relatives*. *Crit Care Med.* luglio 2012;40(7):2033–40.
104. Petrincec AB, Mazanec PM, Burant CJ, Hoffer A, Daly BJ. Coping Strategies and Posttraumatic Stress Symptoms in Post-ICU Family Decision Makers. *Crit Care Med.* giugno 2015;43(6):1205–12.
105. Spies CD, Krampe H, Paul N, Denke C, Kiselev J, Piper SK, et al. Instruments to measure outcomes of post-intensive care syndrome in outpatient care settings - Results of an expert consensus and feasibility field test. *J Intensive Care Soc.* maggio 2021;22(2):159–74.
106. Nakanishi N, Liu K, Kawakami D, Kawai Y, Morisawa T, Nishida T, et al. Post-Intensive Care Syndrome and Its New Challenges in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic: A Review of Recent Advances and Perspectives. *J Clin Med.* 28 agosto 2021;10(17):3870.
107. Rovere Querini P, De Lorenzo R, Conte C, Brioni E, Lanzani C, Yacoub MR, et al. Post-COVID-19 follow-up clinic: depicting chronicity of a new disease. *Acta Bio-Medica Atenei Parm.* 20 luglio 2020;91(9-S):22–8.

108. Walter K. An Inside Look at a Post-COVID-19 Clinic. *JAMA*. 25 maggio 2021;325(20):2036–7.
109. Haines KJ, McPeake J, Hibbert E, Boehm LM, Aparanji K, Bakhru RN, et al. Enablers and Barriers to Implementing ICU Follow-Up Clinics and Peer Support Groups Following Critical Illness: The Thrive Collaboratives. *Crit Care Med*. settembre 2019;47(9):1194–200.
110. Knapp P, Beck AT. [Cognitive therapy: foundations, conceptual models, applications and research]. *Rev Bras Psiquiatr Sao Paulo Braz* 1999. ottobre 2008;30 Suppl 2:s54-64.
111. Petrinesc AB, Hughes JW, Zullo MD, Wilk C, George RL. Smartphone Delivery of Cognitive Behavioral Therapy for Postintensive Care Syndrome-Family: Protocol for a Pilot Study. *JMIR Res Protoc*. 4 agosto 2021;10(8):e30813.
112. Rawal G, Yadav S, Kumar R. Post-intensive Care Syndrome: an Overview. *J Transl Intern Med*. giugno 2017;5(2):90–2.
113. Hermans G, Wilmer A, Meersseman W, Milants I, Wouters PJ, Bobbaers H, et al. Impact of intensive insulin therapy on neuromuscular complications and ventilator dependency in the medical intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 marzo 2007;175(5):480–9.
114. Nakamura K, Kawasaki A, Suzuki N, Hosoi S, Fujita T, Hachisu S, et al. Grip Strength Correlates with Mental Health and Quality of Life after Critical Care: A Retrospective Study in a Post-Intensive Care Syndrome Clinic. *J Clin Med*. 8 luglio 2021;10(14):3044.
115. Wischmeyer PE, Puthuchery Z, San Millán I, Butz D, Grocott MPW. Muscle mass and physical recovery in ICU: innovations for targeting of nutrition and exercise. *Curr Opin Crit Care*. agosto 2017;23(4):269–78.
116. Hill JC, Millán IS. Validation of musculoskeletal ultrasound to assess and quantify muscle glycogen content. A novel approach. *Phys Sportsmed*. settembre 2014;42(3):45–52.
117. Jensen JF, Thomsen T, Overgaard D, Bestle MH, Christensen D, Egerod I. Impact of follow-up consultations for ICU survivors on post-ICU syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. maggio 2015;41(5):763–75.
118. N K, Cl H, L D, Ra E, Ss C, Db W, et al. Prevalence, Risk Factors, and Outcomes of Financial Stress in Survivors of Critical Illness. *Crit Care Med* [Internet]. giugno 2018 [citato 13 ottobre 2022];46(6). Disponibile su: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29505422/>
119. Hirshberg EL, Wilson EL, Stanfield V, Kuttler KG, Majercik S, Beesley SJ, et al. Impact of Critical Illness on Resource Utilization: A Comparison of Use in the Year Before and After ICU Admission. *Crit Care Med*. novembre 2019;47(11):1497–504.
120. Hsieh SJ, Otusanya O, Gershengorn HB, Hope AA, Dayton C, Levi D, et al. Staged Implementation of Awakening and Breathing, Coordination, Delirium Monitoring and Management, and Early Mobilization Bundle Improves Patient Outcomes and Reduces Hospital Costs. *Crit Care Med*. luglio 2019;47(7):885–93.

ALLEGATI

Allegato 1. Descrizione delle stringhe di ricerca

Banca dati	MESH	Articoli reperiti	Articoli selezionati	Titolo articoli selezionati
PUBMED	“Post Intensive Care Syndrome” AND “Covid-19”	21	8	<p>T.I.: Carod-Artal FJ. [Sindrome post-COVID-19: epidemiologia, criteri diagnostici e meccanismi patogenetici coinvolti]. Rev Neurol. 1 giugno 2021;72(11):384–96.</p> <p>T.I.: Lamprecht B. [Esiste una sindrome post-COVID?]. Pneumologie (Berla). 2020;17(6):398–405.</p> <p>T.I.: Nakanishi N, Liu K, Kawakami D, Kawai Y, Morisawa T, Nishida T, et al. Post-Intensive Care Syndrome and Its New Challenges in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic: A Review of Recent Advances and Perspectives. J Clin Med. 28 agosto 2021;10(17):3870.</p> <p>T.I.: Vrettou CS, Mantziou V, Vassiliou AG, Orfanos SE, Kotanidou A, Dimopoulou I. Sindrome da terapia post-intensiva nei sopravvissuti a malattie critiche, inclusi pazienti COVID-19: una revisione narrativa. Vita (Basilea). 12 gennaio 2022;12(1):107.</p> <p>T.I.: Morgan A. Risultati a lungo termine da terapia intensiva. Chirurgia (Oxf). gennaio 2021;39(1):53–7.</p> <p>T.I.: Halaçlı B, Topeli A. Attuazione di un ambulatorio di terapia post-intensiva (I-POINT) per sopravvissuti a COVID-19 in condizioni critiche. Turco J Med Sci. 17 dicembre 2021;51(SI-1):3350–8.</p>

				<p>T.I.: Schmidt K, Gensichen J, Gehrke-Beck S, Kosilek RP, Kühne F, Heintze C, et al. Management of COVID-19 ICU-survivors in primary care: - a narrative review. BMC Fam Pract. 24 luglio 2021;22(1):160.</p> <p>T.I.: Kho ME, Rewa OG, Boyd JG, Choong K, Stewart GCH, Herridge MS. Risultati di sopravvissuti e operatori sanitari in condizioni critiche di COVID-19: una revisione narrativa incentrata sullo studio di un caso. Può J Anaesth. maggio 2022;69(5):630–43.</p>
PUBMED	“Post intensive care syndrome”	63	13	<p>T.I.: Inoue S, Hatakeyama J, Kondo Y, Hifumi T, Sakuramoto H, Kawasaki T, et al. Post-intensive care syndrome: its pathophysiology, prevention, and future directions. Acute Med Surg. luglio 2019;6(3):233–46.</p> <p>T.I.: Yuan C, Timmins F, Thompson DR. Sindrome da terapia post-intensiva: un'analisi concettuale. Int J infermieri Stud. febbraio 2021;114:103814.</p> <p>T.I.: Olesen TSW, Kruse M, Pawlowicz-Dworzanska M, Klostergaard K, Leutscher PDC. [Post intensive care syndrome]. Ugeskr Laeger. 6 novembre 2017;179(45):V12160915.</p> <p>T.I.: Johanna Josepha Op't Hoog SA, Eskes AM, Johanna van Mersbergen-de Bruin MP, Pelgrim T, van der Hoeven H, Vermeulen H, et al. The effects of intensive care unit-initiated transitional care interventions on elements of post-intensive care syndrome: A systematic review and meta-analysis. Aust Crit Care. maggio 2022;35(3):309–20.</p>

				<p>T.I.: Sayde GE, Stefanescu A, Conrad E, Nielsen N, Hammer R. Implementazione di un programma di diario dell'unità di terapia intensiva (ICU) in un grande centro medico accademico: risultati di uno studio di controllo randomizzato che valuta la morbilità psicologica associata a malattie critiche. <i>Psichiatria Gen Hosp.</i> ottobre 2020;66:96–102.</p> <p>T.I.: Fuke R, Hifumi T, Kondo Y, Hatakeyama J, Takei T, Yamakawa K, et al. Early rehabilitation to prevent postintensive care syndrome in patients with critical illness: a systematic review and meta-analysis. <i>BMJ Open.</i> 5 maggio 2018;8(5):e019998.</p> <p>T.I.: Voiriot G, Oualha M, Pierre A, Salmon-Gandonnière C, Gaudet A, Jouan Y, et al. Malattia cronica critica e sindrome da terapia post-intensiva: dalla fisiopatologia alle sfide cliniche. <i>Anna Terapia Intensiva.</i> 2 luglio 2022;12(1):58.</p> <p>T.I.: Lutchmansingh DD, Knauert MP, Antin-Ozerkis DE, Chupp G, Cohn L, Dela Cruz CS, et al. Un progetto clinico per la RECUPERO della malattia post-coronavirus 2019: imparare dal passato, guardare al futuro. <i>Petto.</i> marzo 2021;159(3):949–58.</p> <p>T.I.: Schofield-Robinson OJ, Lewis SR, Smith AF, McPeake J, Alderson P. Servizi di follow-up per il miglioramento dei risultati a lungo termine nei sopravvissuti alle unità di terapia intensiva (ICU). <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2 novembre 2018;11:CD012701.</p>
--	--	--	--	---

				<p>T.I.: Dean EA, Biehl M, Bash K, Weleff J, Pozuelo L. Valutazione neuropsichiatrica e gestione del sopravvissuto in terapia intensiva. Cleve Clin J Med. 2 dicembre 2021;88(12):669–79.</p> <p>T.I.: Boehm LM, Drumright K, Gervasio R, Hill C, Reed N. Attuazione di un programma di supporto tra pari per unità di terapia intensiva incentrata sul paziente e sulla famiglia presso un ospedale per gli affari dei veterani. Crit Care Nurs Clin North Am. giugno 2020;32(2):203–10.</p> <p>T.I.: Worsham CM, Banzett RB, Schwartzstein RM. Dispnea, insufficienza respiratoria acuta, trauma psicologico e salute mentale post-terapia intensiva: un'attenzione e un invito alla ricerca. Petto. febbraio 2021;159(2):749–56.</p> <p>T.I.: Kondo Y, Fuke R, Hifumi T, Hatakeyama J, Takei T, Yamakawa K, et al. Early rehabilitation for the prevention of postintensive care syndrome in critically ill patients: a study protocol for a systematic review and meta-analysis. BMJ Open. 1 marzo 2017;7(3):e013828.</p>
PUBMED	“Post intensive care syndrome” AND “Prevention”	28	2	<p>T.I.: Held N, Moss M. Ottimizzazione della riabilitazione dell'unità di terapia intensiva. Turk Thorac J. aprile 2019;20(2):147–52.</p> <p>T.I.: Howard AF, Currie L, Bungay V, Meloche M, McDermid R, Crowe S, et al. Soluzioni sanitarie per migliorare i risultati delle cure post-intensive: un protocollo di</p>

				revisione realistico. Syst Rev. 8 gennaio 2019;8(1):11.
PUBMED	“Post intensive care syndrome” AND “follow up”	13	0	