



Università degli Studi di Padova
Dipartimento di Medicina Molecolare

*Corso di Laurea Magistrale in
Scienze Riabilitative delle Professioni Sanitarie
Presidente: Ch.mo Prof. Daniele Rodriguez*

TESI DI LAUREA

**Confronto di due differenti tecniche di disostruzione
bronchiale (EzPAP™ vs PEP bottiglia) in pazienti in
respiro spontaneo**

*Comparison of two different airway clearance techniques (EzPAP™ vs
PEP bottle) in patients with spontaneous breathing*

RELATORE: Prof. Maestrelli Piero

LAUREANDA: Dell'Erario Marina

Anno Accademico 2015- 2016

Ringraziamenti

Ringrazio il prof. Maestrelli, relatore di questa tesi, per aver sostenuto con entusiasmo e disponibilità la mia idea di scrivere un protocollo di ricerca.

Ringrazio di cuore la dott. Anna Moretti per il lavoro svolto insieme durante la revisione del protocollo, ho imparato tanto da lei e farò tesoro di tutta la dedizione e passione che abbiamo condiviso durante i momenti trascorsi insieme.

Un sentito ringraziamento va al dott. Federico Visconti dell'U.O.C. di Anestesia e Rianimazione per i preziosi suggerimenti in fase di progettazione del progetto di ricerca, alla splendida collega Stefania Ambrosini che mi ha agevolato nell'espletamento dello studio in un reparto diverso dal mio.

Vorrei ringraziare anche la mia vicina Stefania per l'aiuto e la pazienza nel sopportarmi nella fase conclusiva di compilazione della tesi.

*Oltre a ringraziarli di cuore, **dedico questo progetto di ricerca ai pilastri della mia vita**: il mio fidanzato con la sua forza ed amore mi è stato vicino e mi ha sempre sostenuto in questi due anni di università; i miei adorati genitori e mia nonna che mi hanno trasmesso lo spirito di sacrificio e passione per tutto quello che faccio e mio fratello che mi supporta, nonostante i suoi impegni, con la sua saggezza e bravura.*

INDICE

Riassunto

Abstract

Acronimi

1.INTRODUZIONE	1
1.1 Razionale del protocollo di ricerca	3
1.1.1 Il progetto margherita profase.....	4
1.1.2 Il ruolo del fisioterapista nelle terapie intensive.....	5
1.1.3. Il background scientifico alla base del protocollo di ricerca.....	7
1.1.4. Il dispositivo EzPAP™ e la PEP bottiglia.....	9
1.1.5. La riflessione metateorica della letteratura e benefici attesi dallo studio.....	11
2. SCOPO DELLO STUDIO	13
3. MATERIALI E METODI	15
3.1 Disegno dello studio.....	15
3.2 La Popolazione, i criteri di inclusione ed i fattori di rischio e i criteri di esclusione dei candidati.....	17
3.3 I trattamenti riabilitativi al gruppo Sperimentale con EzPAP™ ed al gruppo Controllo con PEP bottiglia.....	18
3.4 Gli indicatori di <i>outcome</i> : il FEV1-indicatore di <i>outcome</i> primario e gli indicatori di <i>outcomes</i> secondari.....	20
3.5 Ipotesi di studio e metodi statistici per l'analisi degli outcome primario e secondari	22
3.6 La Gestione dei dati e gli Aspetti Deontologici ed Etici... ..	23
3.6.1 La tutela della riservatezza.....	23
3.6.2 Aspetti Etici.....	23
4. RISULTATI	25
5. DISCUSSIONE E CONCLUSIONI	37

5.1 Confronto con la letteratura: osservazioni e peculiarità allo stato attuale della conduzione dello studio.....	38
5.2 Conclusioni	42
BIBLIOGRAFIA	45
ALLEGATO 1: Case Report Form	48
ALLEGATO 2: Lettera Informativa Paziente.....	52
ALLEGATO 3: Consenso Informato	55

Riassunto

Obiettivi: Il presente elaborato di tesi ha lo scopo di descrivere uno studio pilota che confronta due differenti tecniche riabilitative di disostruzione bronchiale, una sperimentale con EzPAP™ ed una tradizionale con PEP bottiglia in pazienti in respiro spontaneo ricoverati in U.O.C. di Anestesia e Rianimazione dell'ULSS 6 di Vicenza e poi trasferiti in reparti a minore intensità. L'*outcome* primario dello studio è quello di valutare il miglioramento della pervietà delle vie aeree per mezzo della misurazione della variazione del FEV₁ (volume espiratorio massimo nel 1° secondo) prima e dopo l'utilizzo di entrambe le tecniche riabilitative.

Background: Il ricovero nelle terapie intensive è contraddistinto da condizioni di elevata criticità del paziente, il quale può andare incontro a complicanze respiratorie quali l'accumulo di secrezioni. Tra tutte le infezioni ospedaliere, le complicanze respiratorie sono le più costose, aumentano il rischio di mortalità dei pazienti ed insieme a quelle cardiache richiedono una più lunga degenza ospedaliera. Dall'analisi della letteratura e delle Linee Guida emergono bassi livelli di evidenza per ogni tecnica di disostruzione bronchiale e sono pochi gli studi che valutano come *outcome* la clearance delle vie aeree.

Materiali e Metodi: Si tratta di uno studio pilota randomizzato 1:1, del tipo “*before and after*”, la cui conduzione è partita nel giugno 2016. Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico per le Sperimentazioni Cliniche della Provincia di Vicenza. Il campione, al momento dell'analisi, è costituito da 16 pazienti in respiro spontaneo, ricoverati in reparto di terapia intensiva e con rischio di ristagno di secrezioni nelle vie aeree. Per l'*outcome* primario il sistema di ipotesi testato è stato:

H0: FEV1 PRIMA = FEV1 DOPO

E H0: Δ FEV1 sper. = Δ FEV1 controlli

H1: FEV1 DOPO > FEV1 PRIMA

H1: Δ FEV1 sper. > Δ FEV1 controlli

Risultati: E' stato riscontrato un miglioramento del FEV₁ dopo il trattamento sperimentale ($p = 0.018$), mentre non si sono osservate differenze significative nel gruppo controllo. L'incremento della media di FEV₁ dei pazienti trattati con il *device* EzPAP™ è risultato significativamente maggiore (Δ FEV₁: + 300 ml) dell'incremento della media di FEV₁ di pazienti trattati con PEP bottiglia (Δ FEV₁: + 10 ml) ($p = 0.015$). Anche l'indicatore di *outcome* secondario, la saturazione ossiemoglobinica, ha mostrato un miglioramento significativo ($p = 0.043$) dopo il trattamento sperimentale, ma non dopo il trattamento di controllo.

Conclusioni: I risultati hanno permesso di capire che è fondamentale continuare lo studio per confermare, con un campione numericamente più elevato, l'efficacia del dispositivo EzPAP™ sul miglioramento della pervietà delle vie aeree e degli scambi gassosi.

Abstract

Aims: The aim of this thesis is to describe a pilot study comparing two different airway clearance techniques (EzPAP™ vs PEP bottle) used on patients with spontaneous breathing, admitted in Vicenza hospital ICU and then moved to different ward. The primary outcome of this study is to evaluate airflow improvement by measuring FEV₁ changes before and after using both rehabilitative techniques.

Background: ICU hospitalization is characterised by highly critical condition of the patient who can face pulmonary complications such as bronchial hyper secretion.

Among all possible hospital infections, pulmonary complications are more expensive and along with thromboembolic complications require the longer mean hospital stay and increase in mortality risk for patients. By analyzing literature and Guidelines, low evidence levels come out for each airways clearance techniques and there are few studies evaluating the clearance as primary outcome.

Materials and methods: It is a before and after, pilot study, randomised 1:1, that started in June 2016. This study was approved by the Ethics Committee. The sample, at the end of this preliminary analysis, consists of 16 spontaneously breathing sick patients, who could possibly develop bronchial hyper secretion. The hypothesis system for the primary outcome is:

HO: FEV₁ before = FEV₁ after

HO: Δ FEV₁ exper. = Δ FEV₁ control

H1: FEV₁ after > FEV₁ before

H1: Δ FEV₁ exper. > Δ FEV₁ control

Results: A significant increase in FEV₁ was detected after experimental treatment (p = 0.018), whereas FEV₁ did not change significantly in control group. The increase of the average FEV₁ of patients treated with the EzPAP™ device (Δ FEV₁: +300ml) was statistically significant (p = 0.015) compared to the control group with the PEP bottle (Δ FEV₁: +10ml). A statistically significant improvement in haemoglobin oxygen saturation (p = 0.043) was observed in the experimental group, but not in the control group.

Conclusion: The results led us to conclude that it is fundamental to continue the study, with a larger sample, to confirm the statistically significant results in favor of the effectiveness of EzPAP™ device in improving the FEV₁ and the SpO₂.

ACRONIMI

ACT	Airway clearance therapy
ARDS	Distress Respiratorio Acuto
ARIR	Associazione Riabilitatori dell'Insufficienza Respiratoria
CIM	Criticall Illness Miopathy
CIP	Criticall Illness Polyneuropathy
CPAP	Pressione positiva continua nelle vie aeree
CPT	Capacità polmonare totale
CPT	Chest phisiotheraphy
CVF	Capacità Vitale forzata
EzPAP™	Pressione positiva nelle vie aeree durante l'intero ciclo respiratorio
FET	Forced expiratory techniques
FEV₁	Volume di aria espulsa nel primo secondo di una espirazione forzata, partendo da una inspirazione completa
FEV₆	Volume di aria espulsa nel sesto secondo di una espirazione forzata, partendo da una inspirazione completa
FiO₂	Frazione inspirata di Ossigeno
I.R.C.C.S.	Istituto di Ricovero e Cura a carattere scientifico
IPPB	Respiro a pressione intermittente positiva
LOS	Hospital lenght of stay
NSQIP	National Surgical Quality Improvement Program
PaCO₂	Pressione arteriosa Anidride Carbonica
PaO₂	Pressione arteriosa Ossigeno
PAP	Pressione positiva nelle vie aeree
PEP	Pressione espiratoria positiva
PIKO₆	Misuratore elettronico di FEV ₁ e FEV ₆
RCT	Trial clinici randomizzati
SpO₂	Saturazione Ossigeno nel sangue
TI	Terapia Intensiva

1.INTRODUZIONE

Ogni operatore sanitario che esercita la propria professione basandosi su conoscenze scientifiche dovrebbe avere la capacità di leggere criticamente e valutare i risultati di una ricerca. Per leggere criticamente una produzione scientifica bisogna sviluppare delle abilità di conoscenza delle fasi di un processo di ricerca ed essendo un utilizzatore della ricerca si possono acquisire competenze nella determinazione della qualità e del merito dell'evidenza. Il progetto di tesi nasce dalla volontà di comprendere le fasi di un processo di ricerca non solo in qualità di utilizzatore della ricerca ma anche in qualità di sperimentatore.

Durante il tirocinio formativo in ricerca clinica al Dipartimento di Scienze Cardiologiche, Toraciche e Vascolari dell'Università degli Studi di Padova è maturata l'idea di cimentarsi nella scrittura di un protocollo di ricerca che permettesse un approfondimento delle attuali evidenze in ambito medico-scientifico respiratorio ed un miglioramento della pratica clinica del nostro gruppo di lavoro, in ambito riabilitativo respiratorio. Pertanto è stato realizzato uno studio pilota randomizzato 1:1 denominato "PAP e PEP study", del tipo "before and after" (prima e dopo) che confronta due differenti tecniche di disostruzione bronchiale, una sperimentale con il dispositivo EzPAP™ ed una tradizionale con PEP bottiglia in pazienti in respiro spontaneo, coscienti e collaboranti ricoverati in Unità Operativa Complessa (U.O.C.) di Anestesia e Rianimazione dell'ULSS 6 di Vicenza e poi trasferiti in altri reparti di degenza a minore intensità.

L'EzPAP™ è un sistema terapeutico che consente l'applicazione di una pressione positiva alle vie aeree amplificando il flusso proveniente da una fonte di ossigeno e/o aria compressa integrato dall'aria dell'ambiente.

La PEP bottiglia consiste nell'applicazione della pressione positiva nelle vie aeree in espirazione in respiro spontaneo attraverso una resistenza data dall'acqua.

Lo studio ha lo scopo di valutare il miglioramento della clearance bronchiale per mezzo della misurazione della variazione dell'indicatore di calibro bronchiale, il FEV₁ (volume di aria espulsa nel primo secondo di una espirazione forzata, partendo da una inspirazione completa). Allo scopo di avere informazioni descrittive su altri elementi importanti in ambito respiratorio, sono valutati come *outcomes* secondari dello studio:

- gli scambi gassosi polmonari attraverso la misurazione della pressione arteriosa dell'ossigeno (PaO_2) e della pressione arteriosa dell'anidride carbonica (PaCO_2);
- il miglioramento della saturazione ossiemoglobinica (SpO_2);
- la frequenza respiratoria;
- l'eventuale intubazione o reintubazione;
- la presenza o assenza di atelettasie;
- il miglioramento della dispnea;
- il numero di giorni di degenza complessiva nell'U.O.C. di Anestesia e Rianimazione.

Il confronto tra i due differenti interventi riabilitativi sarà rivolto ad una popolazione di pazienti non studiata in letteratura in un reparto in cui la criticità del paziente è associata ad una variabilità di patologie che vanno incontro ad una frequente complicanza respiratoria (l'accumulo di secrezioni bronchiali).

La progettazione dello studio, durata mesi, ha previsto richiesta di autorizzazione dei direttori delle Unità Operative coinvolte, incontri con il medico referente dello studio e la fisioterapista del reparto di Anestesia e Rianimazione, una revisione approfondita delle evidenze scientifiche e presentazione dell'idea al prof. Maestrelli, relatore della tesi. Definito il protocollo di ricerca, è stato sottoposto al vaglio del Nucleo di Ricerca Clinica e poi presentato al Comitato Etico per le Sperimentazioni Cliniche della provincia di Vicenza (CESC). Ricevuta l'approvazione da parte del CESC è iniziata la conduzione dello studio che avrà una durata complessiva di un anno fino a giugno 2017.

Il presente elaborato di tesi illustrerà nel dettaglio lo studio ed un'analisi statistica dei risultati ottenuti sui pazienti arruolati e trattati al momento della sua compilazione ed allo stato attuale della conduzione. Tale analisi rappresenta infatti lo step primario e fondamentale per valutare l'eventuale prosecuzione ed il miglioramento dello studio pilota impostato.

1.1 Razionale del protocollo di ricerca

Il ricovero nelle terapie intensive in generale e nello specifico in U.O.C. di Anestesia e Rianimazione è contraddistinto da condizioni di elevata criticità del paziente. Il paziente critico può essere portatore di una disabilità fisica, esito della patologia grave motivo del ricovero e con l'esposizione a determinati fattori di rischio (rischio connesso al sito chirurgico, anestesia generale, immobilità, pregressa presenza di patologie polmonari cronico-ostruttive, obesità, uso prolungato della ventilazione meccanica) può essere soggetto a complicanze respiratorie e sviluppare una conseguente disabilità respiratoria.

Le complicanze respiratorie (accumulo di secrezioni bronchiali, polmoniti, atelettasie, insufficienza respiratoria, broncospasmo etc.) aumentano il rischio di mortalità dei pazienti e determinano un aumento dei tempi di degenza ospedaliera (*“hospital length of stay”*, LOS) e dei costi di ospedalizzazione (Gerald W., 2009). Il *“National Surgical Quality Improvement Program”* (NSQIP¹) ideato dall' *“American College of Surgeons”* stima i potenziali rischi di mortalità e confronta i costi di ospedalizzazione e la lunghezza delle degenze ospedaliere su pazienti con vari tipi di complicanze post-operatorie (Bilimoria, 2013). Tra tutte le infezioni ospedaliere, le complicanze respiratorie sono le più costose e insieme alle complicanze cardiache di natura tromboembolica, richiedono una più lunga degenza ospedaliera (Gerald W., 2009). Le complicanze polmonari non sono ben studiate come le complicanze cardiache in sede post-operatoria e sono molto frequenti a seguito di interventi chirurgici non di natura cardiaca (Gerald W., 2009).

Dallo studio di coorte di Fleischmann et al. (Fleischmann, 2003), condotto su pazienti sottoposti ad interventi non cardiaci, è emerso che l'incidenza delle complicanze polmonari (2,7%) è altamente comparabile all'incidenza delle complicanze cardiache (2,5%). Le complicanze polmonari sono comunemente osservate in fase precoce post-operatoria a seguito di interventi cardiaci, toracici e addominali (Dagan, 2014); sopraggiungono in approssimativamente il 7% dei pazienti con una normale funzione polmonare preoperatoria e più del 70% di questi pazienti ha in associazione determinati fattori di rischio (età avanzata, storia di fumo, patologie cronico-ostruttive, tipo e durata dell'intervento chirurgico etc.). Nonostante l'atelettasia sia la più comune tra le

¹Il NSQIP è il calcolatore di rischio chirurgico universale del programma nazionale di miglioramento della qualità in chirurgia della *“American College of Surgeons”*, è uno strumento che stima rapidamente e facilmente il rischio specifico di complicanza postoperatoria per la maggior parte degli interventi chirurgici.

complicanze polmonari, la polmonite è considerata la causa principale di aumento della mortalità (Strickland, 2013).

La gestione delle complicanze respiratorie risulta di fondamentale importanza soprattutto in reparti come l'Anestesia e Rianimazione ed in generale le terapie intensive in cui è elevata la criticità del paziente; tale gestione necessita quindi di un lavoro integrato e attento di tutta l'équipe multidisciplinare.

Lo scopo è quello di gestire al meglio le malattie critiche associate a condizioni cliniche con elevata morbilità e mortalità.

1.1.1 Il progetto margherita profase

Dal 2014 è attivo presso 298 terapie intensive (TI) italiane, tra cui la U.O.C. di Anestesia e Rianimazione dell'ULSS6 di Vicenza, e 33 straniere, il progetto Margherita Profase: progetto osservazionale per la raccolta continua, su supporto elettronico, dei dati relativi ai pazienti ricoverati in terapia intensiva.

L'analisi del software Giviti Profase, ha permesso di avere un quadro sulla casistica, condizioni cliniche di ingresso e i dati relativi alla degenza media e mortalità dei pazienti ricoverati per l'anno 2014 (non disponibile l'intero anno 2015 al momento della stesura del protocollo).

Da tale software sono emersi i seguenti dati relativi all'anno 2014: 899 pazienti reclutati (adulti 876, pediatrici 23) ed inseriti nel software (Tabella 1)

Tabella 1

Degenza dei pazienti in terapia intensiva non cardiocirurgici
568 \geq 24 ore
244 < 24 ore

Insufficienza all'ammissione in reparto	
570	<i>respiratorie</i>
287	<i>cardiovascolare</i>
223	<i>renale</i>
162	<i>neurologica</i>
147	<i>metaboliche</i>
2	<i>coagulatoria</i>
1	<i>acuta dell'epidermide</i>

Condizioni cliniche all'ammissione in reparto:	
207	<i>Cardiovascolari (arresto cardiaco, scompenso cardiaco, infarto miocardico acuto, aritmia grave, aneurisma rotto o fessurato)</i>
183	<i>Neurologiche (emorragia subaracnoidea spontanea, ictus ischemico, aneurisma cerebrale, crisi epilettiche)</i>
174	<i>Traumi (cranio, bacino ossa/articolazioni, colonna vertebrale, torace, addome, lesione dei vasi maggiori)</i>
139	<i>Infezioni (polmonite, infezioni vie urinarie, sepsi, peritonite, infezione cute e tessuti molli)</i>
112	<i>Respiratorie (versamento pleurico, BPCO riacutizzata, polmonite ab ingestis, patologie delle alte vie aeree, sindrome da distress respiratorio acuto o ARDS grave)</i>
79	<i>Gastrointestinali ed Epatiche (perforazione tratto digerente, occlusione intestinale, sanguinamento tratto digerente, patologia pancreatica acuta)</i>
11	<i>Post Trapianti (trapianti reni, trapianti midollo osseo)</i>
139	<i>Altro (intossicazione acuta, patologie ortopediche, patologie nefro-urologiche)</i>

Mortalità in Terapia Intensiva (TI) relativa all'anno 2014 sul totale di pazienti adulti (876)	
674	<i>Vivi</i>
202	<i>Deceduti</i>

1.1.2 Il ruolo del fisioterapista nelle terapie intensive

In questo contesto di elevata criticità, l'intervento riabilitativo del fisioterapista risulta essere un supporto fondamentale all'interno dell'équipe multidisciplinare.

Il ruolo del fisioterapista in terapia intensiva riveste l'importante funzione di contrastare l'instaurarsi della disabilità respiratoria. L'intervento fisioterapico all'interno delle terapie intensive si focalizza essenzialmente su due ambiti: il primo riguarda l'intervento respiratorio associato allo svezzamento dalla ventilazione meccanica e la gestione dell'ingombro secretivo, il secondo la prevenzione e risoluzione del danno secondario da allettamento.

I ritardi nell'interruzione della ventilazione meccanica, possono aumentare il rischio di complicanze, prolungare il soggiorno in terapia intensiva e quindi aumentare i costi.

Alcuni pazienti che vengono svezzati con successo ed estubati, inoltre, necessitano di successive re-intubazioni endotracheali entro le successive 48-72 ore. La complicanza respiratoria più frequente che il fisioterapista si trova a fronteggiare nella sua pratica clinica, è **l'accumulo di secrezioni bronchiali**. Tale problematica non è solo presente in pazienti che hanno una pregressa patologia respiratoria cronic-ostruttiva, ma anche in mielolesi, pazienti sottoposti ad interventi di chirurgia (toracica, addominale, cardiaca), affetti da patologie neuromuscolari, patologie neurologiche o in seguito ad un allettamento prolungato. Tutte queste patologie alterano anche a diversi livelli il meccanismo di clearance delle vie aeree, il normale pattern e la funzionalità respiratoria. Tra questi pazienti vi sono i soggetti ipersecretivi, ovvero coloro che presentano una produzione aumentata di secrezioni e coloro che non sono in grado di espettorare per un deficit di tosse.

L'ostruzione delle vie aeree può causare:

- aumento del lavoro respiratorio (per riduzione del lume delle vie aeree e aumento delle resistenze che la muscolatura inspiratoria deve vincere per espandere i polmoni);
- alterazioni del rapporto ventilazione-perfusione e quindi degli scambi gassosi;
- infezioni polmonari e reazione infiammatoria delle vie aeree;
- atelettasie² e bronchiectasie³;
- dispnea e discomfort in generale con peggioramento della qualità della vita.

² L'Atelettasia è una condizione patologica che consiste nella mancata dilatazione degli alveoli polmonari, per cui una zona dell'organo rimane priva di aria e conseguentemente collassa.

³ La Bronchiectasia è la dilatazione dei bronchi che insorge per atrofia delle pareti bronchiali.

1.1.3 Il background scientifico alla base del protocollo di ricerca

Nelle linee guida dell' "American Association for Respiratory Care" (Strickland, 2013) si parla di "Airway clearance therapy" (ACT) ovvero l'insieme delle tecniche mirate alla mobilizzazione ed espettorazione delle secrezioni bronchiali e alla riduzione delle complicanze associate alla stasi di secrezioni.

Sono molte le tecniche di disostruzione bronchiale o ACT e si possono dividere in interventi che facilitano il meccanismo della tosse e tecniche che spostano le secrezioni dalla periferia al centro:

- le "forced expiratory techniques" (FET) che si basano sul controllo dei flussi espiratori con espirazioni forzate;
- la "chest physiotherapy" (CPT) (drenaggio posturale, clapping e percussioni), tra le varie tecniche di disostruzione bronchiale, è stato il "gold standard" per molti anni fino al 1960 anno in cui si sono aggiunte altre nuove tecniche (Pryor, 1999);
- l' "active cycle of breathing" (controllo del respiro, esercizi di espansione toracica e FET);
- i dispositivi a pressione espiratoria positiva (PEP) e i dispositivi che favoriscono un incremento della pressione positiva nelle vie aeree (PAP) tra cui pressione positive continua applicata alle vie aeree con un circuito pressurizzato a flusso continuo (CPAP), o pressione positiva nelle vie aeree durante l'intero ciclo respiratorio attraverso un dispositivo mono-paziente collegato ad un flusso di ossigeno, EzPAP™;
- le "high frequency chest wall" e "intrapulmonary percussive ventilation", macchinari che sviluppano vibrazioni e percussioni sulla parete toracica ad alta frequenza o intrapolmonare associate ad aerosol;
- "mechanical in-exsufflation", in-essuflazione meccanica o macchina della tosse.

Dalle Linee Guida dell' "American Association for Respiratory Care" emerge l'assenza di trials randomizzati che supportino l'efficacia delle "Airway clearance therapy" per migliorare l'ossigenazione, ridurre i tempi di utilizzo della ventilazione meccanica e i tempi di degenza media in TI, risolvere le atelettasie e migliorare i meccanismi respiratori in pazienti adulti ospedalizzati e pediatrici non con fibrosi cistica (per i quali

sono disponibili numerosi studi in letteratura) rispetto al trattamento tradizionale (Strickland, 2013).

Altre Linee Guida, quale la “*British Thoracic Society Physiotherapy*”, valutano l'utilizzo delle ACT in pazienti ospedalizzati basandosi su un basso livello di evidenze (Bott, 2009).

L’“*American College of Chest Physician*” (McCool, 2006), l’“*American Association of Neurology*”, il “*Centers for Disease Control and Prevention*” hanno pubblicato ulteriori Linee Guida nelle quali raccomandano vari tipi di tecniche ACT, ma sono sempre basate su bassi livelli di evidenza scientifica e i benefici dei pazienti sono poco chiari (Strickland, 2013).

Dall’analisi della letteratura e delle Linee Guida ad oggi disponibili, emergono bassi livelli di evidenza per ogni ACT.

Molti studi pubblicati in letteratura hanno coinvolto una nicchia specifica di pazienti ossia affetti da **fibrosi cistica** o da **patologie polmonari cronico-ostruttive**. Nelle patologie appena citate, il più alto livello delle evidenze supporta la riabilitazione respiratoria, e la CPAP (pressione positiva continua nelle vie aeree) per il trattamento dell’ipossiemia post-operatoria.

È necessario ricorrere al giudizio clinico quando non sono disponibili evidenze avvalorate da trials clinici randomizzati di buona qualità.

In letteratura, inoltre, vi sono numerosi studi che mettono a confronto dei dispositivi che erogano pressioni positive quali la CPAP (pressione positiva continua nelle vie aeree) e l’IPPB (respiro e pressione intermittente positiva), la PEP bottiglia e la PEP mask, ma esclusivamente indirizzati a pazienti sottoposti ad **interventi cardiaci, toracici o addominali** o pazienti con fibrosi cistica.

L’utilizzo di questi dispositivi migliora nel breve termine sia i volumi polmonari che gli scambi gassosi, ma i benefici clinici rimangono poco chiari nel medio/lungo termine.

I risultati emersi da trial clinici condotti al fine di valutare gli effetti degli esercizi respiratori con pressioni positive, hanno generato risultati contrastanti.

Si sono osservate discrepanze quali, ad esempio, l’incidenza di infezioni polmonari nosocomiali e la degenza ospedaliera (Pasquina, 2006) (Fiore, 2009).

Sono stati pubblicati studi di coorte che evidenziano come le pressioni positive in pazienti con **patologie neuromuscolari**, trattati in regime ambulatoriale, possono

prevenire infezioni polmonari e ridurre il numero di ospedalizzazioni. I possibili benefici di questi dispositivi durante l'ospedalizzazione però non sono stati confermati da alcun trial clinico randomizzato (Tzeng, 2000).

Nel trial clinico randomizzato di Urell, condotto su pazienti in fase precoce post-intervento cardiaco e trattati con PEP, si sono riscontrati significativi miglioramenti dell'ossigenazione (Urell, 2010).

Nella review di Ormann (Ormann, 2009) e at., nella quale sono stati inclusi sei trial clinici randomizzati (RCT), condotti su pazienti sottoposti ad intervento chirurgico addominale e toracico, gli autori hanno individuato solo un RCT con effetti positivi della PEP verso altre tecniche fisioterapiche nella preservazione dei volumi polmonari, dell'ossigenazione e prevenzione delle atelettasie (Ormann, 2009).

La review di Ferreyra, supporta l'efficacia della CPAP nel ridurre il rischio di complicanze post-operatorie a seguito di intervento addominale (Ferreyra, 2008).

Relativamente a pazienti sottoposti ad intervento cardiaco, la review di Matte, supporta la superiorità della CPAP rispetto agli esercizi di respiro profondo, utile anche nel prevenire la reintubazione (Matte, 2000).

1.1.4 Il dispositivo EzPAP™ e la PEP bottiglia

Da qualche anno, presso l'U.O. di Medicina Fisica e Riabilitazione, il gruppo di lavoro di fisioterapisti ha affiancato alle consuete tecniche di fisioterapia tradizionale di riabilitazione respiratoria, anche l'utilizzo del dispositivo **EzPAP™**.

Questo dispositivo è stato introdotto dalla fisioterapista referente anche in U.O.C. di Anestesia e Rianimazione senza abbandonare il trattamento tradizionale con PEP bottiglia.

Il **dispositivo EzPAP™** (Smith Medical ASD. Weston, MA, USA) è un sistema terapeutico di piccole dimensioni, in materiale plastico, che consente l'applicazione di una pressione positiva alle vie aeree amplificando il flusso proveniente da una fonte di ossigeno e/o aria compressa integrato dall'aria dell'ambiente (la pressione alla fonte deve essere di circa 3-4 atmosfere come da scheda tecnica).

Il suo funzionamento è basato su tre leggi fisiche: l'effetto Coanda, il principio di Bernoulli e quello di Venturi, in modo da far pervenire al paziente un flusso di gas quattro volte superiore a quello erogato. Il flusso dei gas erogato varia da 5 a 15 litri al minuto, con valori di pressione che possono arrivare fino a 20 cm di H₂O.

L'unico protocollo operativo, a scopo disostruttivo o riespansivo, pubblicato sul presidio EzPAP™ è quello dell'Associazione Riabilitatori dell'Insufficienza Respiratoria (ARIR) preso a modello anche dalla U.O.C. di Medicina Fisica e Riabilitazione.

Le indicazioni alla terapia con EzPAP™ sono:

- disostruzione bronchiale combinata con altre tecniche quali espirazioni forzate e/o tosse;
- riespansione polmonare (aree ipoventilate, disventilate o atelettasiche);
- prevenzione all'insorgenza di atelettasie.

Lo studio retrospettivo di Elliot, condotto su 25 pazienti trattati per 12 mesi con la tecnica dell'EzPAP™, ha evidenziato che questo dispositivo medico può essere utile sia per il miglioramento dell'espansione polmonare in pazienti post-intervento chirurgico, che per la prevenzione delle atelettasie in pazienti allettati o con disturbi neurovascolari. Si è dimostrato efficace per aiutare la clearance delle secrezioni in caso di inefficacia della tosse e può essere considerato uno strumento per la prevenzione dell'intubazione/reintubazione all'interno delle terapie intensive.

È un dispositivo semplice da usare ed il suo utilizzo può essere insegnato ad altro personale sanitario o a caregiver (Elliot, 2013).

Come precedentemente anticipato, accanto all'uso di tale *device*, rimane in uso il trattamento tradizionale con PEP bottiglia.

La **PEP bottiglia** consiste nell'applicazione della pressione positiva nelle vie aeree in espirazione in respiro spontaneo attraverso una resistenza (acqua). Il materiale necessario prevede una bottiglia (plastica o vetro) con 5-7 cm di acqua in caso di ostruzione bronchiale, 10-15 cm in assenza di ostruzione bronchiale; un tubo in silicone lungo 80 cm con un diametro di 1 cm.

La PEP bottiglia:

- migliora gli scambi gassosi;
- previene l'insorgenza di atelettasie;
- facilita il distacco e la mobilizzazione delle secrezioni bronchiali (dalla periferia

verso le vie aeree centrali);

- determina un migliore svuotamento delle vie aeree (espirazione più lunga).

1.1.5 Riflessione metateorica della letteratura e benefici attesi dallo studio

Dall'analisi della letteratura, è emerso un solo studio prospettico condotto dall'I.R.C.C.S. Azienda Ospedaliera di Genova e dell'Ospedale Niguarda di Milano, che ha confrontato il sistema EzPAP™ e la fisioterapia tradizionale in ambito cardiocirurgico.

Il presupposto su cui trova fondamento lo studio, alla luce di una revisione approfondita ed una riflessione metateorica della letteratura sull'argomento, è che sono davvero pochi gli studi che valutano come *outcome* la clearance delle vie aeree. Questo protocollo si estende ad una popolazione più vasta di pazienti che non è stata studiata in letteratura, ed in particolare in un reparto quale la Anestesia e Rianimazione in cui la **criticità del paziente è associata ad una variabilità di patologie.**

I **benefici** che i pazienti potrebbero raggiungere per mezzo dell'utilizzo dell'EzPAP™ riguardano il miglioramento dell'espansione polmonare e degli scambi gassosi, la prevenzione delle atelettasie, l'incremento della mobilizzazione delle secrezioni in caso di inefficacia della tosse, e la possibilità di prevenire l'intubazione/reintubazione all'interno delle terapie intensive.

Emerge quindi la necessità di ricerche metodologicamente di qualità, anche per guidare nella pratica clinica gli operatori sanitari coinvolti.

2. SCOPO DELLO STUDIO

Lo scopo del progetto è quello di confrontare il trattamento riabilitativo di disostruzione bronchiale con il dispositivo EzPAP™ (gruppo sperimentale) rispetto al trattamento tradizionale con PEP bottiglia (gruppo controllo) in pazienti in respiro spontaneo ricoverati in U.O.C. di Anestesia e Rianimazione e poi trasferiti in altri reparti di degenza.

L'obiettivo primario dello studio è valutare:

- **l'effetto dei due trattamenti sul flusso espiratorio forzato - FEV₁⁴ , considerato come indicatore di pervietà delle vie aeree.**

Gli obiettivi secondari dello studio sono:

- **la valutazione degli scambi gassosi polmonari** attraverso la misurazione mediante emogas analisi dei gas del sangue arterioso (PaO₂ e PaCO₂);
- **la valutazione della saturazione ossiemoglobinica:** variazione rispetto al valore basale espresso in %, utilizzando il saturimetro;
- **la valutazione della frequenza respiratoria:** variazione del numero di atti respiratori/minuto prima e dopo il trattamento;
- il numero di **reintubazioni o intubazioni;**
- il numero di **giorni di degenza** complessivi in Anestesia e Rianimazione;
- la **Presenza/assenza di atelettasie** mediante visione della radiografia toracica;
- la valutazione della **dispnea**⁵ utilizzando la Scala di Borg.

⁴FEV₁ è il volume di aria espulsa nel primo secondo di un'inspirazione forzata, partendo da una inspirazione completa e permette di misurare la velocità di svuotamento dei polmoni

⁵ La dispnea è il risultato di una dissociazione tra attività motoria originante dai centri effettori midollari e le informazioni provenienti dai recettori periferici a livello delle vie aeree, del polmone e della gabbia toracica. La dispnea insorge quindi quando le modificazioni di pressione respiratoria, di flusso all'interno delle vie aeree o dei movimenti della gabbia toracica non sono adeguati alla risposta del comando motorio da parte delle strutture di controllo.

3. MATERIALI E METODI

3.1 Disegno dello studio

Si sta effettuando la conduzione di uno **studio sperimentale pilota, randomizzato 1:1, di tipo “Before and after study”** approvato dal Comitato Etico delle Sperimentazioni Cliniche della Provincia di Vicenza in giugno 2016, che avrà una durata complessiva di 12 mesi.

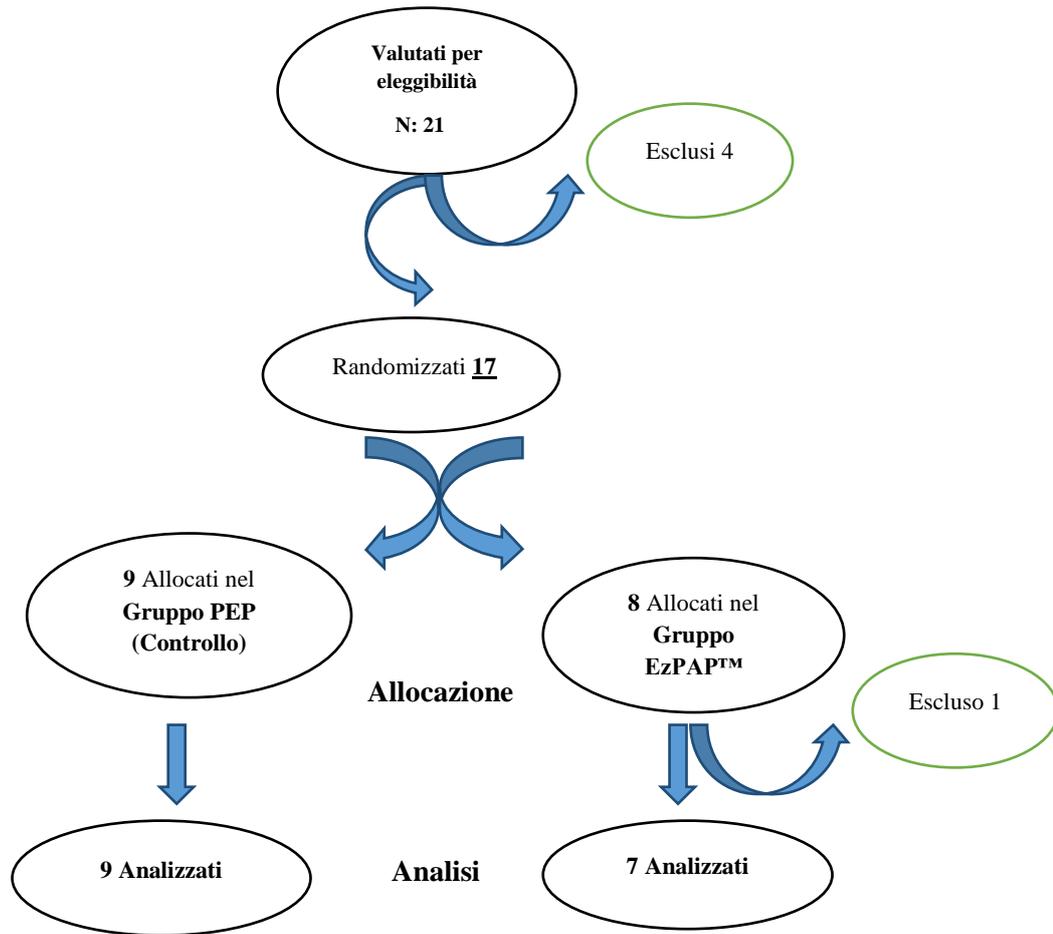
La randomizzazione è stata predisposta da parte del Farmacista referente per il Nucleo per la Ricerca Clinica mediante una sequenza numerata di buste opache e sigillate contenenti il codice di assegnazione. Al fine di prevenirne il sovvertimento, la lista rimane inaccessibile e le buste sono aperte in sequenza dopo aver arruolato il paziente e ottenuto il consenso. Per evitare una asimmetria quantitativa dei pazienti assegnati ai due gruppi il tipo di randomizzazione è a blocchi di 6.

Lo studio è articolato in **3** fasi:

- **fase 1: arrolamento dei pazienti;**
valutazione dei criteri di inclusione/esclusione, raccolta del consenso informato;
- **fase 2: randomizzazione e trattamento dei pazienti;**
i pazienti vengono **randomizzati 1:1 e consecutivamente trattati**. Il **gruppo sperimentale (n=20)** è trattato con il sistema EzPAP™; il **gruppo controllo (n=20)** con il sistema tradizionale PEP bottiglia; di volta in volta si procede alla compilazione della Case Report Form o CRF.
- **fase 3: analisi statistiche e analisi dei dati.**

Allo stato della compilazione della tesi, il profilo dello studio con l’allestimento dei due gruppi è evidenziato nel seguente diagramma di flusso (Figura 1):

Figura 1: **Diagramma di flusso**



Il numero di pazienti eleggibili, a tre mesi circa dall'inizio della conduzione dello studio e della raccolta dati è di 21. Di questi 21, tre sono stati esclusi in fase iniziale per incapacità ad eseguire la prova spirometrica per la rilevazione del FEV₁, uno per diniego del consenso informato. Un'altra paziente allocata nel gruppo sperimentale è stato esclusa prima dell'analisi dei dati, in quanto il valore di FEV₁ post trattamento non risultava essere attendibile a causa delle condizioni sue cliniche riacutizzate (febbre ed intervento chirurgico intercorrente al trattamento).

3.2 La Popolazione, i criteri di inclusione ed i fattori di rischio e i criteri di esclusione dei candidati

I pazienti candidati allo studio sono **soggetti coscienti, collaboranti, in respiro spontaneo** ricoverati nell'U.O.C. di Anestesia e Rianimazione e poi trasferiti in altri reparti di degenza.

La scelta dei candidati eleggibili è ristretta a delle macrocategorie di patologie che possono andare incontro ad ingombro e stasi bronchiale e che necessitano di un programma riabilitativo mirato al miglioramento della clearance bronchiale.

Sono quindi inclusi pazienti:

- ostruttivi (broncopneumopatia cronico ostruttiva, asma);
- restrittivi per ridotta compliance toraco-addominale (deformità della gabbia toracica, scoliosi gravi, obesità severa);
- in corso di recovery da Distress Respiratorio Acuto (ARDS);
- con traumi toracici (fratture costali multiple, contusioni polmonari) e politraumatizzati;
- sottoposti ad interventi chirurgici addominali;
- mielolesi (cervico-dorsali);
- con patologie neurologiche (ictus, emorragie subaracnoidea, traumi cranici, patologie neuromuscolari);
- con debolezza muscolare acquisita in terapia intensiva [Critical Illness polyneuropathy (CIP) e Critical Illness Myopathy (CIM)];
- firma del consenso informato.

Tutti i pazienti devono avere almeno due **fattori di rischio** per lo sviluppo di complicanze respiratorie tra quelli elencati:

- età ≥ 65 anni;
- ASA⁶ ≥ 2 ;
- obesità (BMI⁷ ≥ 30);
- fumatori attivi o ex fumatori;

⁶ Classificazione di comorbidità dell'“American Society of Anesthesiologist (ASA)” che va da un punteggio 1 (paziente normale sano) ad un punteggio 5 (paziente moribondo).

⁷ Body Mass Index, indice di massa corporea e si calcola con il peso in Kg diviso l'altezza in metri al quadrato.

- sottoposti ad anestesia generale.

Sono esclusi tutti pazienti con cannula tracheostomica, non svezzati, non coscienti e non collaboranti.

Non verranno inclusi i pazienti che presenteranno:

- broncospasmo;
- pneumotorace acuto non drenato;
- gravi instabilità emodinamiche (pressione arteriosa sistolica <90 mmHg e >180 mmHg; pressione arteriosa diastolica >100 mmHg; pressione arteriosa media <60 mmHg);
- grave ipossiemia ($PaO_2/FiO_2 \leq 150$ o SpO_2 in aria ambiente $\leq 88-89\%$);
- ipercapnia non compensata (acidosi respiratoria $pH < 7,30$);
- un solo fattore di rischio;
- diniego al consenso informato.

3.3 I Trattamenti riabilitativi al gruppo Sperimentale con EzPAP™ ed al gruppo Controllo con PEP bottiglia

Dopo aver verificato i criteri di inclusione e di esclusione, i pazienti eleggibili vengono randomizzati in rapporto 1 a 1 a ricevere il trattamento riabilitativo respiratorio con sistema EzPAP™ o il trattamento tradizionale PEP bottiglia.

Per entrambi i gruppi in studio, è previsto un trattamento di 5 giorni consecutivi che può essere ridotto a 3 qualora il paziente abbia raggiunto una stabilità clinica tale da essere spostato dalla U.O.C. di Anestesia e Rianimazione in un altro reparto di degenza a minor intensità.

Sono previste due sedute al giorno (mattina e pomeriggio).

Il presidio EzPAP™ è utilizzato seguendo il protocollo clinico pratico dell'ARIR con due sedute al giorno (mattina e pomeriggio) per un minimo di 3 e un massimo di 5 giorni consecutivi.

Il *device*, disponibile in monouso, è dotato di mascherina come interfaccia, con un tubo collegato ad una sorgente di Ossigeno e raccordato ad un manometro per il monitoraggio delle pressioni.

Il trattamento per il gruppo Sperimentale consiste in 4 cicli di circa 2 minuti l'uno, seguiti ognuno da espirazione forzata o tosse con PAP compresa tra 5 e 15 cmH₂O, e se possibile con il paziente in posizione seduta:

- 2 minuti di respirazione con la maschera;
- ½ minuto di pausa in cui è possibile eseguire espirazioni dosate/forzate e/o tosse per eliminare le secrezioni (la durata della pausa dipende dalla possibilità del paziente di riprendere il trattamento con il minor discomfort possibile e con livelli accettabili di saturazione (SpO₂ compreso tra 92-95%).

I pazienti inseriti nel gruppo Controllo ricevono il trattamento riabilitativo respiratorio con la PEP bottiglia. Anche per questi pazienti, se possibile, è raccomandabile la posizione seduta.

La bottiglia (vetro o plastica da 500 ml) deve essere riempita con 5 cm di acqua come resistenza, e al suo interno va inserito un tubo in silicone lungo 80 cm e con 1 cm di diametro.

Il trattamento consiste in:

- una inspirazione nasale lenta e prolungata;
- pausa inspiratoria di circa 3 secondi;
- espirazione lenta ma non forzata a bocca ben stretta (le bolle devono essere piccole);
- esecuzione di 5 atti respiratori consecutivi per 10-20 minuti.

3.4 Gli indicatori di *outcome*: il FEV₁- indicatore di *outcome* primario e gli indicatori di *outcomes* secondari.

Per la raccolta dati, si è progettato una **Case report Form** (in ALLEGATO 1).

È stata strutturata in modo da avere:

- una visione delle informazioni generali inerenti al reparto ed al gruppo di trattamento;
- il reperimento delle informazioni anagrafiche del paziente e del codice identificativo;
- un'indicazione sulla macrocategoria di patologia di appartenenza, i fattori di rischio e lo stadio di classificazione ASA del paziente arruolato
- una registrazione dei dati inerenti l'*outcome* primario e gli *outcomes* secondari.

Il **FEV₁** è un indice clinicamente utile per capire la limitazione del flusso delle vie aeree, è influenzato da età, sesso, altezza e razza ed è più precisamente espresso come percentuale del valore predetto (teorico). Tale indicatore è misurato con il PIKO-6 (misuratore elettronico di FEV₁) e con lo spirometro portatile SPIRODOC (esecuzione secondo i criteri ERS/ATS di 3 prove con scelta della migliore ovvero del valore più alto e con i teorici ERS (ECCS)/Knudson).

Il rapporto FEV₁/ CVF (capacità vitale forzata) in pazienti adulti normali oscilla tra 70% e 80%, un valore inferiore del 70% indica un deficit ostruttivo. Un pattern restrittivo invece si caratterizza per un normale rapporto FEV₁/CVF e una ridotta capacità polmonare totale (CPT). La presenza di ostruzione delle vie aeree non reversibile viene definita dalla presenza di un FEV₁/CFC post-broncodilatatore < 0,7 (criterio GOLD 2010 dalle Linee Guida “ERS/ATS 2004 e Canadian Society)

Gli indicatori di *outcomes* secondari sono analizzati per avere informazioni descrittive su altri elementi importanti dell'ambito respiratorio.

Vengono valutati e registrati nella CRF:

- gli scambi gassosi polmonari misurando la pressione arteriosa dell'ossigeno (**PaO₂**) e la pressione arteriosa dell'anidride carbonica (**PaCO₂**), come da

normale pratica clinica mediante EMOGAS analisi, in prima giornata e nella giornata considerata di fine trattamento (3° o 5° giornata);

- il miglioramento della saturazione dell'Ossigeno mediante la misurazione della **SpO₂** con il saturimetro tutti i giorni, prima e dopo il trattamento;
- il conteggio del numero di atti respiratori al minuto (**frequenza respiratoria**) prima e dopo il trattamento, tutti i giorni;
- alla conclusione del ciclo di trattamento, in caso fosse stato necessario, l'avvenuta **intubazione o reintubazione**;
- la presenza o assenza di **atelettasie**, come da normale pratica clinica, mediante una radiografia toracica sia prima che dopo la conclusione del ciclo di trattamento;
- il miglioramento della **dispnea** calcolando lo score mediante la Scala di Borg⁸ sia all'inizio del trattamento che alla fine dell'intero ciclo (3° o 5° giornata);
- infine il numero di giorni di **degenza complessiva** nell'U.O.C. di Anestesia e Rianimazione.

⁸ La Scala di Borg valuta la presenza di dispnea con punteggi compresi tra 0 e 10: 0 assente, 1 minima, 2 leggera, 3 moderata, 4 media, 5 importante, 6 notevole, 7 grave, 8 molto grave, 9 gravissima, 10 estrema.

3.5 Ipotesi di studio e metodi statistici per l'analisi degli *outcomes* primario e secondari

Si è dovuto ricorrere ad uno studio pilota in quanto non sono ancora disponibili dati a supporto della superiorità di una tecnica rispetto all'altra in questa tipologia di pazienti.

Si è utilizzato il programma R per l'analisi dei dati.

Si è proceduto per l'analisi dei risultati, con una statistica descrittiva delle variabili continue dell'intero campione e delle caratteristiche dei pazienti del Gruppo Controllo e del Gruppo Sperimentale utilizzando la media, la deviazione standard.

Si è proceduto con il test di Wilcoxon per dati appaiati, non assumendo la normalità per l'esiguità del campione.

Per avere una visione dei cambiamenti in merito alla distribuzione del FEV₁, i dati sono stati rappresentati attraverso dei box-plot.

Una volta verificato il livello di partenza del FEV₁, si è andato a valutare:

- se il livello di FEV₁ è migliorato per il gruppo sperimentale e per il gruppo dei controlli dopo il trattamento;

Per valutare se il FEV₁ è migliorato dopo il trattamento, è stato testato con il test di Wilcoxon, il seguente sistema di ipotesi sia per il gruppo dei controlli che per il gruppo sperimentale:

$$\begin{cases} H_0: FEV1\ PRIMA = FEV1\ DOPO \\ H_1: FEV1\ DOPO > FEV1\ PRIMA \end{cases}$$

Per valutare se la variazione della media di FEV₁ del gruppo sperimentale è maggiore della variazione della media di FEV₁ del gruppo controllo è stato testato, con il test di Mann-Whitney, il seguente sistema di ipotesi:

$$\begin{aligned} H_0: \Delta FEV1\ Sper. &= \Delta FEV1\ Controlli \\ H_1: \Delta FEV1\ Sper. &> \Delta FEV1\ Controlli \end{aligned}$$

Si è andato inoltre a valutare gli *outcomes* secondari dello studio facendo ricorso sempre al test di Wilcoxon, per quest'ultimi è da segnalare la ridotta numerosità del campione e anche la presenza di valori mancanti (valori null).

3.6 La Gestione dei dati e gli Aspetti Deontologici ed Etici

I dati raccolti vengono archiviati in forma cartacea presso l'U.O.C. di Anestesia e Rianimazione ed in formato elettronico in un database computerizzato costruito ad hoc per lo studio per poi successivamente essere analizzati.

Lo statistico analizza i dati di ogni paziente che ha partecipato allo studio senza sapere a quale braccio appartenga. Allo statistico vengono forniti i dati della sperimentazione privi dei dati sensibili in forma di file excel all'interno del quale il paziente è identificato da un codice ID. Solo lo sperimentatore può risalire tramite l'ID all'identità del paziente ed al trattamento effettuato.

Il Titolare del Trattamento dei dati è l'ULSS6 di Vicenza.

3.6.1 La Tutela della riservatezza

Al fine di mantenere la privacy dei soggetti partecipanti allo studio, tutta la modulistica impiegata, e tutti i risultati dello studio sono rigorosamente anonimi e identificabili. I dati e tutte le informazioni sono utilizzati e divulgati in accordo a quanto è stabilito nella nota informativa per la tutela dei dati personali. I dati personali dei soggetti sono trattati in modo strettamente riservato, in conformità alle norme di buona pratica clinica, nonché a quelle che regolano il trattamento dei dati personali (D.Lgs. 196/03).

Sono adottati idonei mezzi per tutelare i dati sensibili dei soggetti aderenti allo studio (archivi dedicati chiusi a chiave, documenti su PC protetti da password). Solo i medici, i fisioterapisti, in particolare il ricercatore principale dello studio, i componenti del Comitato Etico e gli organi istituzionali coinvolti in questo studio possono avere accesso ai dati. I dati che possano condurre all'identificazione del paziente che ha aderito allo studio non potranno apparire in alcuna presentazione o pubblicazione.

3.6.2 Aspetti etici

Le procedure riportate nello studio riguardanti la conduzione, lo svolgimento e la documentazione sono approntate per assicurare che si tenga fede ai principi etici riportati nella Dichiarazione di Helsinki e sue revisioni. Lo studio è condotto tenendo conto dei requisiti regolatori e degli adempimenti di legge. In particolare, il riferimento

normativo è rappresentato dal DL n.211, 24/06/2003 e DM 17/12/2004 sugli studi no profit.

Inoltre prima della registrazione, tutti i pazienti potenzialmente eleggibili ricevono le informazioni complete sullo studio e sottoscrivono il consenso al trattamento dei dati personali in forma anonima ed aggregata, ai sensi della legge 675/1996 e della legge 196/03 sulla tutela delle persone e rispetto al trattamento dei dati personali. I moduli di informazione dei pazienti (ALLEGATO 2) e di esplicitazione del consenso (ALLEGATO 3) sono riportati in allegato e una copia segue ogni scheda raccolta dati.

Una lista di decodifica del codice paziente esiste esclusivamente presso il reparto di Anestesia e Rianimazione.

Per il rischio a livello di responsabilità civile verso terzi da parte degli operatori sanitari dell'ULSS 6 che utilizzano le due tecniche previste dallo studio, è applicabile la polizza RCT aziendale attualmente in vigore.

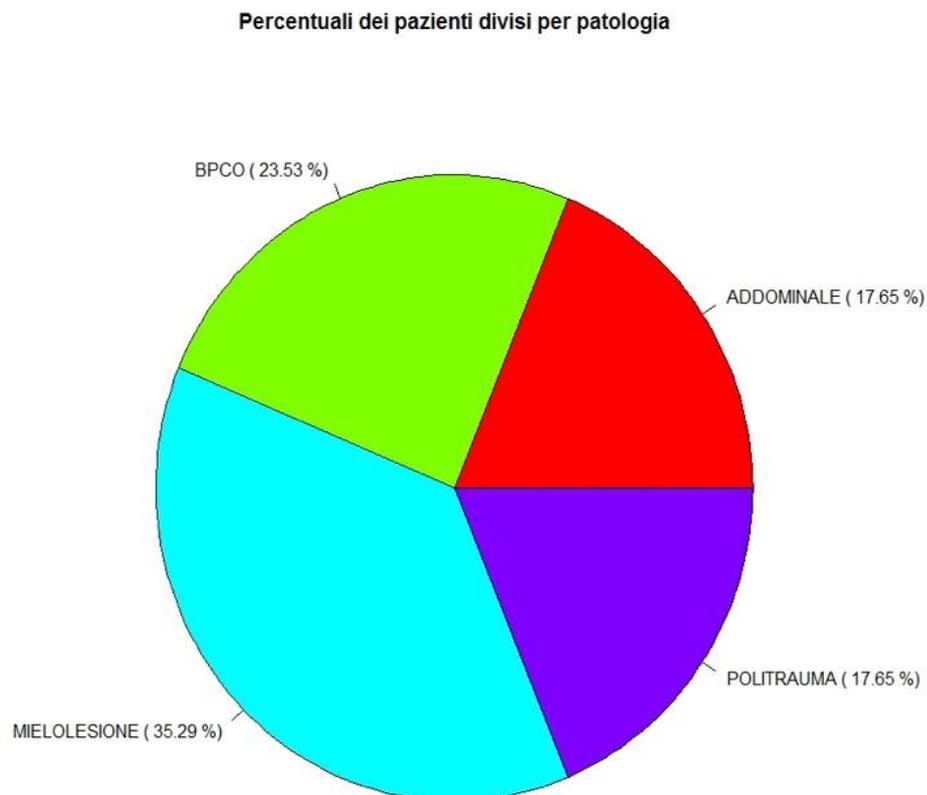
4. RISULTATI

Il campione, a distanza di tre mesi dall'inizio della raccolta dati, è costituito da **16 soggetti** (12 maschi, 4 femmine), di razza caucasica.

Al momento dell'analisi è presente una lieve asimmetria numerica rispetto al numero di pazienti allocati nel gruppo Sperimentale in numero di 7 e nel Gruppo Controllo in numero di 9.

Dei 16 soggetti testati il 35,29% è affetto da mielolesione, il 17,65% è un politraumatizzato, il 23,53% è affetto da BPCO ed un 17,65% ha esiti di interventi chirurgici addominali (figura 2: grafico percentuali dei pazienti divisi per patologie).

Figura 2



La tabella seguente mostra una statistica descrittiva delle variabili continue dell'intero campione. L'analisi descrittiva è stata condotta utilizzando la media, la deviazione standard, il minimo, il massimo e la mediana (Tabella 2).

Tabella 2

Caratteristiche del campione	Età (anni)	Altezza (metri)	Peso (Kg)	Body Mass Index (Kg/m ²)
Media	59,06	1,74	75,44	24,87
Deviazione standard	20,20	0,06	10,27	4,24
Minimo	31	1,63	64	20
Massimo	88	1,83	100	34,26
Mediana	66	1,75	72,50	23,63

Dal campione intero risulta come si vede dai grafici seguenti, in merito ai fattori di rischio che:

- il 70,59% presenta un'ASA ≥ 2 contro un 23,53% (Figura 3);
- il 58,82% sono fumatori o ex fumatori contro il 35,29% (Figura 4).

Figura 3:Grafico ASA

Percentuali dei pazienti divisi con classificazione ASA maggiore di 2

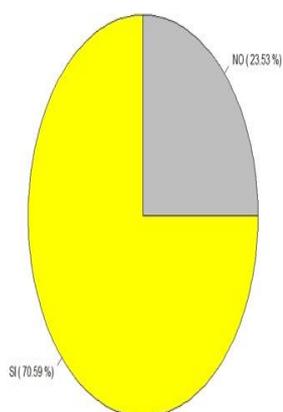
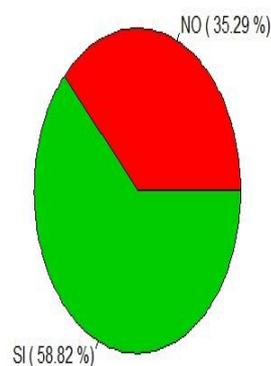


Figura 4:Grafico Fumatori

Percentuali dei pazienti divisi che hanno fumato



Le tabelle seguenti mostrano la statistica descrittiva delle caratteristiche dei pazienti (variabili continue) del gruppo controllo e del gruppo sperimentale condotta utilizzando la media, la deviazione standard, il minimo ed il massimo (Tabella 3).

Tabella 3

	Gruppo Controllo	Gruppo Sperimentale	
Numero Soggetti	9	7	
Sesso maschi	7 (78%)	5(62%)	
Patologia			
Mielolesione	3	3	
Politrauma	2	1	
BPCO	2	2	
Addominali	2	1	
Caratteristiche	Media ± DS	Media ± DS	p value
età (anni)	60,67 ± 23,4	58,71 ± 16,97	0,587
altezza (m)	1,74 ± 0,06	1,75 ± 0,07	0,744
Peso (Kg)	75,67 ± 8,31	75,14 ± 13,11	0,364
BMI (kg/m ²)	25,16 ± 4,99	24,48 ± 3,37	1
Fattori di rischio			
Età ≥ 65	5 (4no)	4 (3 no)	
ASA ≥ 2	7 (2 no)	5 (2 no)	
Anestesia Generale	6 (3 no)	6 (1 no)	
BMI ≥ 30	3 (6 no)	1 (6 no)	
Fumatori attivi o ex	6 (3 no)	4 (3 no)	
Giorni Trattamento (N°)	3,89 (media)	3,86(media)	
FEV₁ PRIMA (Litri)	1,49 ± 1,14	1,30 ± 0,66	0,918
FEV₁ OSSERVATO / TEORICO (%)	43,18% ± 25,51	41,27% ± 22,01	~1

I due gruppi si possono considerare omogenei per le patologie, per le variabili di età, altezza, peso, BMI, per i fattori di rischio quali l'ASA, età ≥ 65, l'anestesia generale, il fumo ed **il numero di giorni di trattamento.**

La sottostante tabella mostra i valori individuali di FEV₁ prima e dopo nei due gruppi, in litri (Tabella 4).

Tabella 4

GRUPPO SPERIMENTALE		GRUPPO CONTROLLO	
FEV ₁ PRIMA	FEV ₁ DOPO	FEV ₁ PRIMA	FEV ₁ DOPO
0,84	1,69	0,56	1,74
1,89	2,39	2,13	1,69
2,22	2,56	3,33	3,55
1,83	1,85	1,55	0,89
0,89	0,98	3,02	2,62
0,91	1,14	0,31	0,37
0,53	0,6	1,56	1,55
		0,4	0,38
		0,58	0,54
MEDIANA	MEDIANA	MEDIANA	MEDIANA
0.91	1.69	1.55	1.55
1°Q:0.86	1°Q:1.06	1°Q:0.56	1°Q:0.54
3°Q:1.86	3°Q:2.12	3°Q:2.13	3°Q:1.74

Di seguito si riportano i risultati dell'analisi statistica riguardante l'*outcome* primario dello studio, ovvero la **variazione del FEV₁ prima e dopo** l'utilizzo delle due differenti tecniche di disostruzione bronchiale.

Il sistema di ipotesi illustrato in precedenza:

$$\begin{cases} H_0: FEV_1 PRIMA = FEV_1 DOPO \\ H_1: FEV_1 DOPO > FEV_1 PRIMA \end{cases}$$

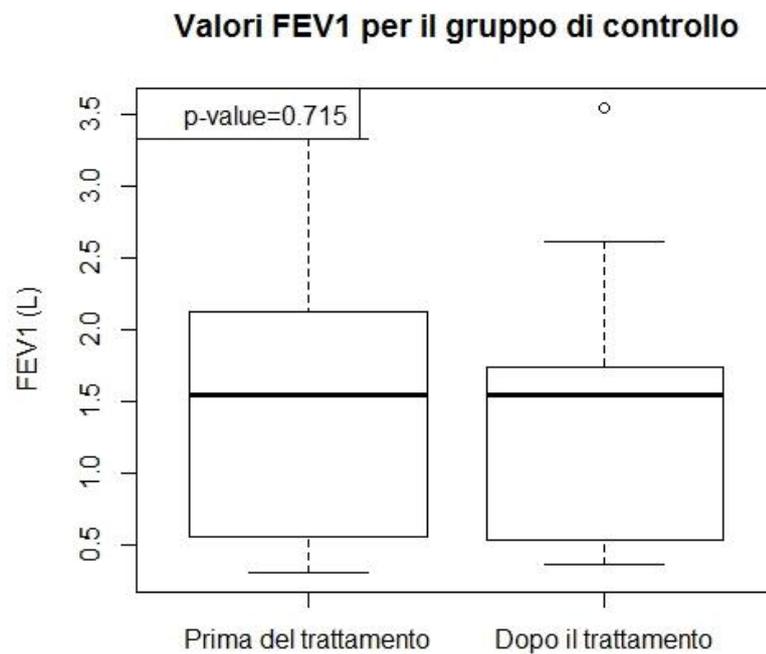
è stato testato sia per il gruppo dei controlli che per il gruppo dei casi.

Gruppo dei controlli:

Nel gruppo dei controlli si è eseguito un test di Wilcoxon per dati appaiati il cui risultato è stato: **p value 0.715**

Pertanto si è accettata l'ipotesi di uguaglianza del FEV₁ prima e dopo il trattamento per il gruppo dei controlli (segue figura 5: box plot FEV₁ gruppo controllo).

Figura 5



Gruppo sperimentale:

Analogamente, per il gruppo sperimentale si è eseguito un test di Wilcoxon il cui risultato è stato: **p value 0.018**

Pertanto si è rifiutata l'ipotesi di uguaglianza del FEV₁ prima e dopo il trattamento e si conclude che i valori pre e post trattamento differiscono in modo statisticamente significativo per il gruppo sperimentale, come si vede anche nel seguente grafico (Figura 6):

Figura 6

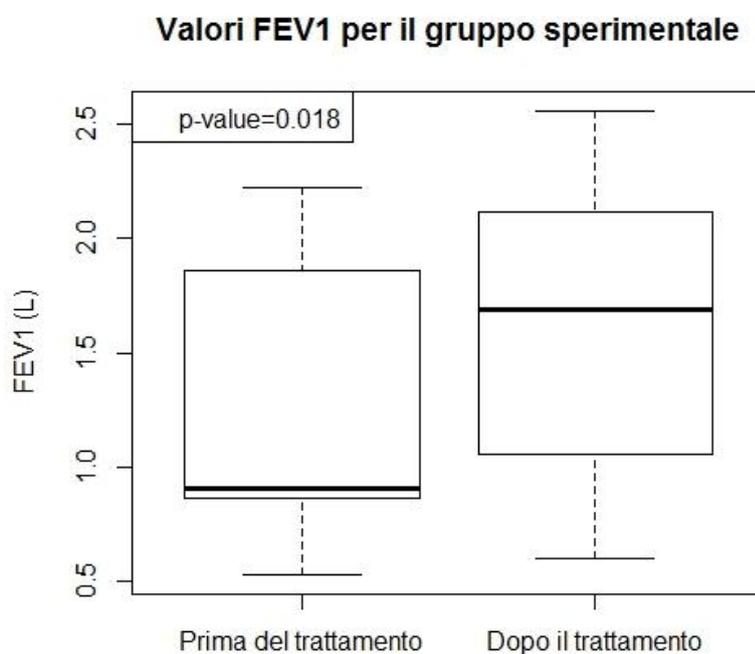


Tabella 4

Gruppo	p-value
Controllo	0.577
Sperimentale	<u>0.018</u>

La tabella seguente mostra le variazioni della media di FEV₁ nel gruppo Controllo e nel gruppo Sperimentale (Tabella 5):

Tabella 5

1° OUTCOME PRIMARIO (Indicatori FEV₁ PRIMA e FEV₁ DOPO)	
GRUPPO SPERIMENTALE	GRUPPO CONTROLLO
MEDIA FEV ₁ PRIMA = 1,30 L	MEDIA FEV ₁ PRIMA = 1,49 L
MEDIA FEV ₁ DOPO = 1,60 L	MEDIA FEV ₁ DOPO = 1,48 L
Δ= 0,3	Δ= 0,01

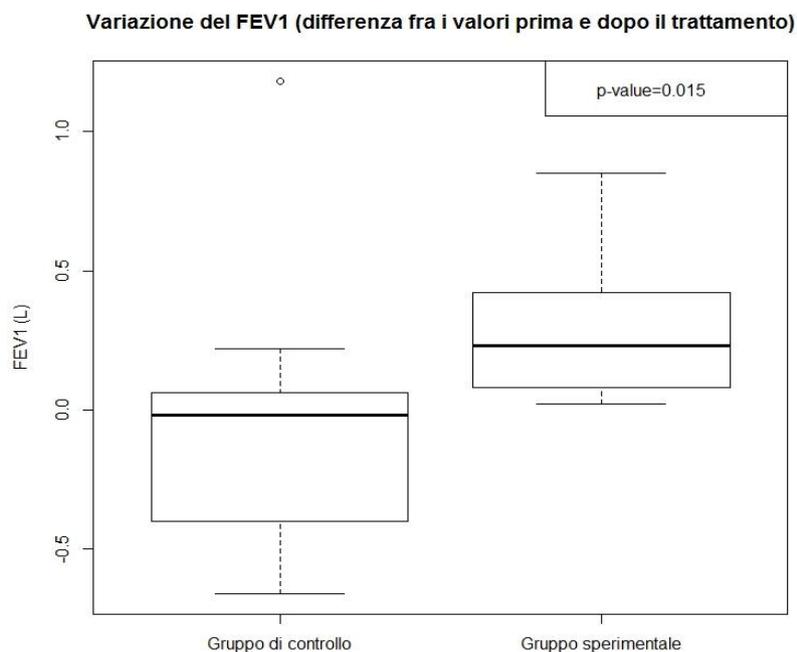
Si è eseguito il test di Mann Whitney per testare l'ipotesi tra i Δ della media del gruppo controllo e del gruppo sperimentale illustrata nei metodi:

$$H_0: \Delta \text{ FEV1 Sper.} = \Delta \text{ FEV1 Controlli}$$

$$H_1: \Delta \text{ FEV1 Sper.} > \Delta \text{ FEV1 Controlli}$$

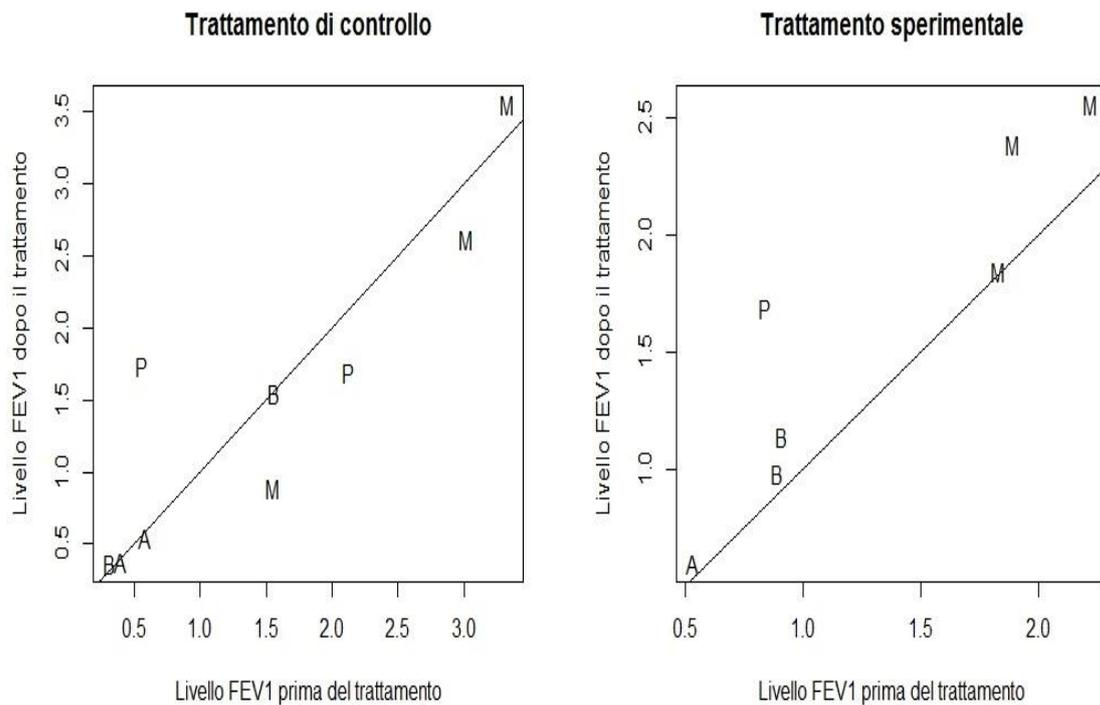
È stata rifiutata l'ipotesi nulla e si è accettata H₁ con una differenza statisticamente significativa (**p value 0,015**) come si vede anche nel seguente grafico (Figura 7):

Figura 7



Infine si è voluto creare un grafico che mostrasse l'andamento del FEV₁ per ogni patologia prima e dopo l'utilizzo del trattamento con EzPAP™ e prima e dopo il trattamento con PEP bottiglia (Figura 8)

Figura 8



Le varie lettere rappresentano le iniziali delle quattro patologie, oggetto di studio allo stato attuale della conduzione del progetto (A = intervento chirurgico addominale, B= BPCO, P= Politrauma, M= Mielolesione).

Analisi degli *outcomes* secondari

Si è voluto analizzare il cambiamento degli *outcomes* secondari (PaO_2 , $PaCO_2$, SpO_2 e FR) prima e dopo il trattamento nel gruppo di controllo e in quello sperimentale.

Vista la ridotta numerosità del campione, la presenza di valori mancanti ha reso le stime ancora meno precise, si è preferito fare ricorso sempre al test di Wilcoxon.

Di seguito (Tabella 6 e Tabella 7), vengono riportate le principali caratteristiche degli *outcomes* secondari, assieme al numero di valori mancanti di ogni variabile e al p-value del test che confronta i loro valori prima e dopo il trattamento:

Tabella 6

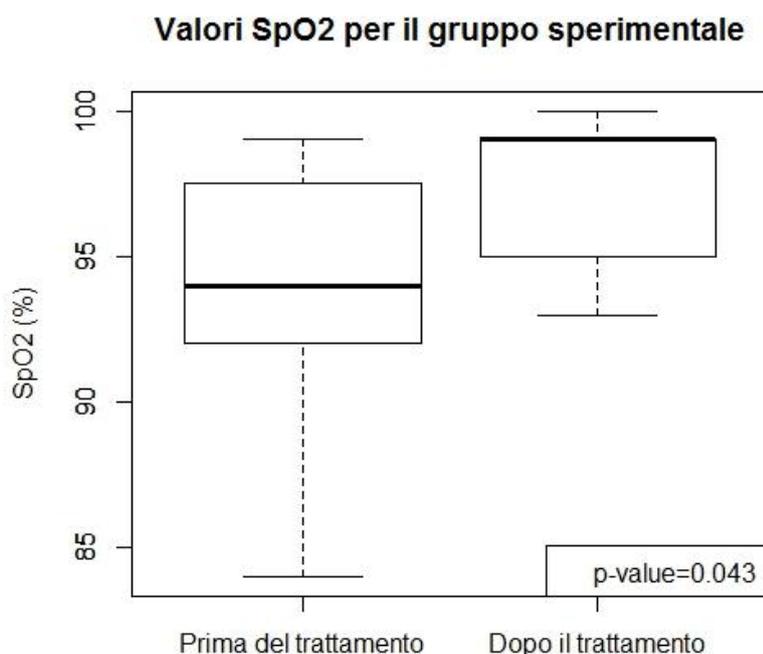
Gruppo controllo							
<i>Outcomes</i>	Prima del trattamento			Dopo il trattamento			
<i>Indicatori</i>	Media	Deviazione Standard	Num. valori mancanti	Media	Deviazione standard	Num. valori mancanti	p-value
PaO_2	99.58	36.21	4 su 9	83.40	14.11	4 su 9	0.625
$PaCO_2$	47.48	7.43	4 su 9	42.84	7.87	4 su 9	0.062
SpO_2	95.11	3.76	0 su 9	96.33	2.34	0 su 9	0.565
FR	17.33	3.46	0 su 9	17.78	2.11	0 su 9	0.698

Tabella 7

Gruppo sperimentale							
<i>Outcomes</i>	Prima del trattamento			Dopo il trattamento			
<i>Indicatori</i>	Media	Deviazione Standard	Num. valori mancanti	Media	Deviazione standard	Num. valori mancanti	p-value
PaO_2	68.18	16,76	3 su 7	70.93	8.52	4 su 7	0.250
$PaCO_2$	48.85	4,99	3 su 7	44.17	4.01	4 su 7	0.500
SpO_2	93.71	5,31	0 su 7	97.14	2.79	0 su 7	0.043
FR	17.14	1.95	0 su 7	18.86	3.02	0 su 7	0.250

Si noti che, per l'*outcome* SpO_2 , si riscontrano differenze significative prima e dopo il trattamento sperimentale (p value 0.0431). Lo si può osservare dalle medie riportate nella tabella e dai box plot riportati in seguito (Figura 9) (il grafico relativo al post trattamento è spostato più in alto).

Figura 9

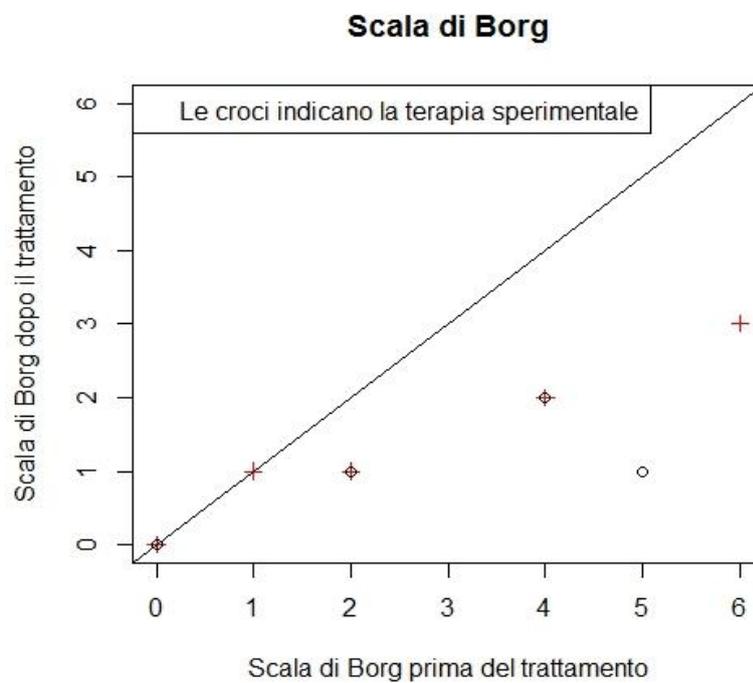


Per gli altri *outcomes* non si sono riscontrate differenze statisticamente significative ma si possono fare le seguenti considerazioni.

1. Per gli *outcome* PaO_2 e $PaCO_2$ siamo in presenza di troppi valori mancanti per rendere valida qualsiasi tipo di analisi.
2. La valutazione della presenza e assenza di atelettasie non è stata eseguita in quanto il quadro rimane invariato dopo entrambi i trattamenti, sia per il gruppo controllo che quello sperimentale.
3. È da segnalare che non si è ricorsi ad eventuale intubazione e/o reintubazione dopo entrambi i trattamenti.
4. La media della frequenza respiratoria aumenta lievemente dopo il trattamento sperimentale (da 17.14 a 18.86 in quanto in alcuni pazienti è stata rilevata tachipnea) ma si mantiene nella norma dopo entrambi i trattamenti.

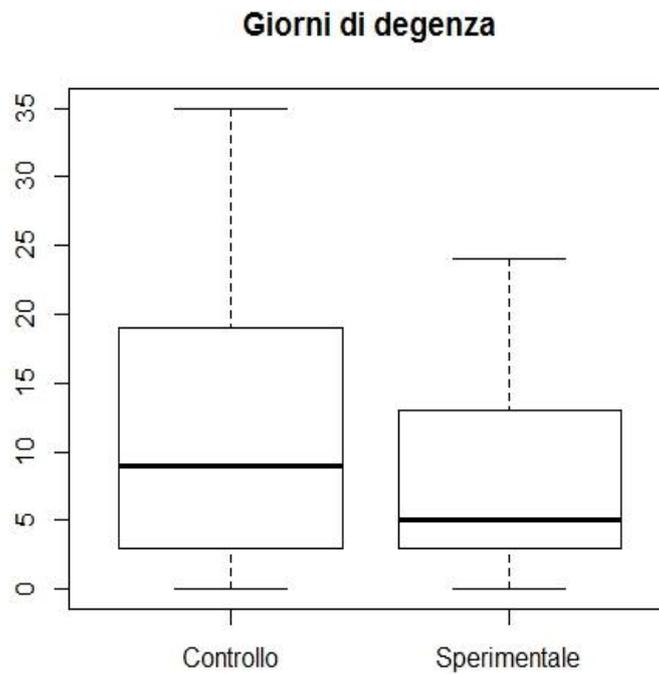
5. Per la valutazione della dispnea tramite la scala di Borg il test di Wilcoxon ha evidenziato per il trattamento sperimentale un p-value di 0,06 (ai limiti della significatività), anche per il gruppo controllo p-value non significativo. Dalla Figura si nota come i valori della scala di Borg dopo trattamento nella maggior parte dei casi siano inferiori a quelli pre trattamento (Figura 10).

Figura 10



6. Infine anche per il numero di giorni di degenza in U.O.C. di Anestesia e Rianimazione segue il seguente box plot che mostra l'andamento di entrambi i gruppi, non si è evidenziata nessuna significatività statistica per entrambi (p value 0.584 con test di Mann-Whitney) (Figura 11).

Figura 11



5. DISCUSSIONI E CONCLUSIONI

I risultati di questo studio permettono di affermare che si sono riscontrate delle differenze statisticamente significative di miglioramento dell'indicatore di calibro bronchiale - FEV₁ dopo il trattamento sperimentale.

L'*outcome* primario del presente progetto di ricerca mirava a verificare l'effetto del trattamento con EzPAP™ (Gruppo Sperimentale) e del trattamento tradizionale con PEP bottiglia (Gruppo Controllo) sul FEV₁.

Lo studio pilota condotto, ad oggi, evidenzia che il presidio EzPAP™ è efficace nel migliorare il flusso espiratorio forzato. Questo dato può essere interpretato come l'effetto di una migliore clearance bronchiale delle secrezioni o come l'effetto della pressione positiva sulla pervietà delle vie aeree.

Inoltre con tale studio è stato dimostrato che l'incremento della media del FEV₁ (Δ) dopo il trattamento sperimentale è maggiore in maniera statisticamente significativa all'incremento della media del FEV₁ dopo il trattamento controllo. Infine abbiamo dimostrato che **l'uso di EzPAP™ migliora gli scambi gassosi.**

È da segnalare che in alcuni pazienti trattati con il presidio EzPAP™ vi è una tendenza alla tachipnea, tuttavia la media delle frequenze post entrambi i trattamenti resta in un range normale.

La percezione soggettiva di miglioramento della dispnea dei pazienti di entrambi i gruppi non è significativa.

Il quadro radiologico è invariato in merito alla presenza/assenza di atelettasia dopo entrambe le tecniche riabilitative.

I box plot mostrano una tendenza alla riduzione dei numeri di giorni di degenza nel gruppo sperimentale ma non vi sono risultati significativi per entrambi i gruppi, anche perché questo indicatore di *outcome* è notevolmente influenzato dalla variabile della patologia.

5.1 Confronto con la letteratura: osservazioni e peculiarità allo stato attuale della conduzione dello studio.

Il presente progetto di ricerca è incentrato sul verificare l'efficacia del sistema EzPAP™ anche in patologie non studiate in letteratura. Tale presidio utilizza i benefici della pressione positiva continua, è un dispositivo semplice e a basso costo che in associazione alle tecniche di espirazioni forzate e/o tosse sembra essere molto valido in pazienti selezionati per rimuovere le secrezioni bronchiali.

Le osservazioni che sono emerse dall'analisi dello studio **concordano con gli studi di Elliot (2012)** secondo cui con l'utilizzo di tale presidio si va ad aumentare i volumi polmonari (nel nostro caso il **FEV₁**), la **saturazione** e a migliorare la clearance bronchiale.

In accordo allo studio pilota di Talley del 2012 su 19 pazienti obese sottoposte ad intervento chirurgico addominale che ha evidenziato che il sistema EzPAP™ andrebbe a migliorare l'ossigenazione e a ridurre la ritenzione di anidride carbonica nelle ore immediatamente successive all'intervento (4 ore postoperatorie), anche i risultati dell'analisi di tale progetto, ha mostrato un aumento della saturazione ed una riduzione della PaCO₂ in alcuni pazienti dell'attuale campione.

Lo studio ha permesso di verificare, in linea con la letteratura, che i pazienti sottoposti ad interventi di chirurgia maggiore (toracica, addominale) presentano un'alterazione della funzionalità respiratoria con riduzione dei volumi polmonari, lo sviluppo di atelettasie e ristagno di secrezioni (ARIR, s.d.).

I risultati delle evidenze scientifiche ad oggi disponibili promuovono l'utilizzo di device che applicano una pressione positiva continua (CPAP, BiPAP, PEP Mask) per andare ad aumentare i volumi polmonari nel breve termine e spesso migliorare anche gli scambi gassosi. (Pasquina, 2006), (Perrin, 2007).

Il trattamento sperimentale con EzPAP™ dall'analisi svolta, sembrerebbe aumentare il FEV₁ nel breve termine in questa tipologia di pazienti in accordo a tali evidenze.

In merito alle atelettasie vorremmo ancora verificare se siamo in linea con le evidenze scientifiche che suggeriscono che la terapia con le PAP sia più efficace dell'incentivatore spirometrico e della respirazione a pressione positiva intermittente (IPPB) nella gestione delle atelettasie postoperatorie (Fink, 2002) e che questa andrebbe preferita alle altre tecniche, poiché richiede un minor sforzo e non provoca dolore. (Stock, 1984), (Stock, 1985).

Lo studio presentato, allo stato attuale, non evidenzia una variazione del quadro delle atelettasie pre e post entrambi i trattamenti.

Le forti evidenze presenti in letteratura promuovono la CPAP nelle patologie ostruttive che presentano ipersecrezione bronchiale in cronico (McCool, 2006) ed in condizioni di stabilità (ARIR, s.d.).

Lo studio pilota allo stato attuale della conduzione, sembrerebbe in accordo anche con una recente metanalisi (Osadnik, 2012) che ha dimostrato che la PAP sia efficace anche durante gli episodi di riacutizzazione bronchiale nei soggetti affetti da BPCO con un minor ricorso conseguente all'assistenza ventilatoria e una riduzione dei giorni di degenza ospedaliera (osservazione emersa anche nel presente lavoro non con risultati significativi).

Inoltre nei pazienti con riacutizzazioni di BPCO inclusi nello studio si è notato un lieve aumento del FEV₁ dopo il trattamento con il *device* EzPAP™.

Le linee guida internazionali sulla BPCO affermano con certezza che la riabilitazione respiratoria in senso lato, migliora la dispnea (cosa che abbiamo constatato senza significatività anche nel presente studio pilota), la tolleranza allo sforzo e la qualità della vita. Minori evidenze sono disponibili per altri obiettivi quali la prevenzione delle complicanze e delle riacutizzazioni, il rallentamento della progressione della condizione patologica e il miglioramento della sopravvivenza. La riabilitazione respiratoria, relativamente alla BPCO, ad oggi ha mostrato risultati contrastanti sul FEV₁, e sulla progressiva limitazione al flusso aereo. In effetti è proprio la nebulosità di questo indicatore uno dei motivi fondanti all'inclusione dei pazienti con questa patologia ma anche alla verifica dell'efficacia del device sul FEV₁ che in effetti nel presente progetto di ricerca è lievemente aumentato anche in questa categoria.

Lo studio di Fuso (2000) ha scoperto che un calo moderato e/o severo di FEV₁ e di PaO₂ sono dei predittori significativi di sviluppo di complicanze respiratorie in pazienti sottoposti ad interventi chirurgici addominali per cui agendo sull'aumento del FEV₁ con le tecniche utilizzate in questo *pilot* riduciamo il rischio di complicanze respiratorie.

In letteratura esistono alcuni studi sull'utilizzo della PAP (ARIR, s.d.) in patologie neuromuscolari con quadri clinici restrittivi dovuti alla compromissione dei muscoli respiratori che possono portare a insufficienza respiratoria globale, ipossiemia ed ipercapnica. Inoltre nei pazienti neuromuscolari la riduzione di volumi polmonari e il deficit di forza possono determinare una tosse inefficace con conseguente accumulo di secrezioni. La PAP con finalità riespansiva può essere utilizzata in assenza di

insufficienza respiratoria con cautela ed attento monitoraggio perché l'applicazione di una resistenza all'apertura delle vie aeree e l'aumento della capacità funzionale residua determinano un aumento del lavoro respiratorio e possono favorire l'insorgenza di fatica muscolare respiratoria. Infatti appare non consigliabile l'utilizzo della PAP a fini disostruenti con i soggetti neuromuscolari in quanto la contemporanea presenza di ingombro bronchiale e tosse inefficace sono risolvibili con una appropriata assistenza manuale o meccanica alla tosse e non con strumenti che limitino ulteriormente la velocità dell'aria in espirazione e aumentino il lavoro respiratorio (ARIR, s.d.).

Una delle peculiarità del progetto è studiare una patologia non approfondita in letteratura, la mielolesione, per migliorare l'attuale pratica clinica e la gestione delle complicanze respiratorie conseguenti all'accumulo di secrezioni anche in questa tipologia di pazienti.

I pazienti mielolesi di livello cervicale a seconda del livello di lesione hanno una diversa compromissione della muscolatura respiratoria. I livelli C1 e C3 hanno una paralisi completa della muscolatura cervicale e possono andare incontro a morte se non sottoposti a ventilazione meccanica. I livelli C4 e C5 hanno una menomazione che può variare sulla contrazione del diaframma e la ventilazione meccanica potrebbe essere necessaria in stadio acuto. I pazienti con livello C6 e C7 hanno diaframma e muscolatura cervicali accessori intatti, muscoli addominali e intercostali paralizzati per cui a livello clinico si presentano con una espirazione interamente passiva e l'accumulo di secrezioni si traduce in una serie di complicazioni di forte impatto sulla qualità di vita del paziente. Secondo studi presenti in letteratura, la spirometria in questi pazienti con lesione cervicale rileva che il FEV₁ ha una massima riduzione subito dopo la lesione (33% del predetto), aumenta inizialmente dopo 5 settimane con un più graduale miglioramento a 5 mesi. La capacità vitale ed il FEV₁ aumentano se decresce la lesione midollare sotto T10 (Denton 2009).

Secondo lo studio di Nitin del 2006 in base al livello di SCI (Spinal Cord Injury) ed alla completezza della lesione, il FEV₁ e la capacità vitale si abbassano con l'età. Il FEV₁ diminuisce significativamente con la durata del danno. Il fumo, il respiro affannoso, l'obesità in aggiunta al livello di lesione midollare ed alla completezza sono determinanti significative della lesione polmonare.

Nella SCI, il FEV₁, la capacità vitale ed il loro rapporto possono essere meno sensibili a fattori associati al cambio delle dimensioni delle vie aeree e non rilevare in modo affidabile la gravità dell'ostruzione delle vie aeree.

Secondo Kelley (2003) i soggetti con SCI con un'alterazione dei muscoli respiratori e un'anormale funzione respiratoria sono capaci di effettuare una spirometria riproducibile nonostante non soddisfino le ATS in maniera accettabile. L'esclusione di questi soggetti porterebbe ad un bias in studi sulla funzione respiratoria in SCI. La modificazione delle ATS deve includere lo sforzo con EBEV (Excessive Back-Extrapolated Volume) e con un 0,5-s plateau se <6s potrebbe ridurre potenzialmente il bias. I soggetti incapaci di espirare in maniera massimale per 6 secondi con EBEV hanno una minore media di percentuale di predetto di FVC e FEV₁, minore media di MIP e MEP, ed è molto più probabile avere una lesione midollare cervicale completa. Gli standard dovrebbero essere ampliati con le due comuni cause di inefficacia di test in SCI (EBEV e il tempo breve di esalazione).

La spirometria nello studio di Baydur del 2001 ci mostra come varia il FEV₁ in posizione supina e seduta in SCI, in pazienti tetraplegici è maggiore in posizione supina rispetto alla seduta, mentre nei pazienti paraplegici è maggiore in posizione seduta rispetto alla posizione supina.

Alla luce di questo quadro patologico che denota importanti problematiche respiratorie nei pazienti mielolesi, si è ritenuto necessario indagare l'efficacia delle due tecniche disostruttive in utilizzo in reparto, confrontandole tra di loro, anche in questa categoria dedicata di pazienti. Il presente lavoro ha fatto notare che il FEV₁ dopo il trattamento sperimentale con il device EzPAP™ presenta un lieve miglioramento nel breve termine come per le altre patologie oggetto di studio, e in accordo con la letteratura citata si è notato che nel lungo termine (mesi di trattamento) l'indicatore di calibro bronchiale aumenta ancora di più.

5.2 Conclusioni

Il presente elaborato di tesi è nato dall'esigenza di approfondire le conoscenze in ambito riabilitativo respiratorio e di migliorare la pratica clinica del gruppo di lavoro presso l'U.O.C. di Anestesia e Rianimazione e l'U.O.C. di Medicina Fisica e Riabilitazione dell'ULSS 6 di Vicenza.

Si è partiti dal presupposto che in letteratura sono davvero pochi gli studi che valutano l'efficacia di tecniche di disostruzione bronchiale e non sono disponibili evidenze di alto livello, anche per la difficoltà di selezionare adeguate misure di *outcome* che riflettano in modo accurato gli effetti terapeutici e i miglioramenti clinici.

Lo scopo primario dello studio è stato quello di confrontare le due differenti tecniche di disostruzione bronchiale, la sperimentale con il sistema EzPAP™ e la tradizionale con PEP bottiglia andando a verificare l'incremento dell'indicatore di calibro bronchiale, FEV₁ dopo entrambi i trattamenti.

Lo studio condotto ha dimostrato l'efficacia della tecnica riabilitativa di disostruzione bronchiale con il presidio EzPAP™ nel migliorare in maniera significativa il FEV₁ e la SpO₂. Inoltre l'incremento di FEV₁ dopo il trattamento sperimentale è maggiore, in maniera statisticamente significativa, al trattamento controllo.

La progettazione, realizzazione e conduzione di un progetto di ricerca è stato un lavoro difficile e complesso ma sta apportando al gruppo di lavoro:

- un'opportunità per approfondire le evidenze scientifiche ad oggi disponibili e guidare il giudizio clinico;
- un tentativo di fornire terapie efficaci ai pazienti non solo dal punto di vista clinico ma anche scientifico;
- un miglioramento della gestione delle complicanze respiratorie e di conseguenza un miglior utilizzo delle risorse sanitarie.

I risultati presentati in questa tesi, hanno permesso di capire che è fondamentale continuare lo studio per confermare, con un campione più ampio, le conclusioni statisticamente significative riscontrate a favore del dispositivo EzPAP™. Di fatti, la conduzione di tale progetto di ricerca continuerà fino a giugno 2017.

I punti di forza dello studio, evidenziabili allo stato attuale, sono:

- i miglioramenti significativi a carico del flusso espiratorio forzato e della saturazione dopo il trattamento sperimentale rispetto al trattamento tradizionale;
- la possibilità di indagare una variabilità di patologie non studiate in letteratura (mielolesione);
- la possibilità di chiarire aspetti contrastanti, presenti in letteratura, sull'efficacia delle due tecniche riabilitative nel migliorare il FEV₁ in pazienti con BPCO e sue riacutizzazioni e in esiti di interventi chirurgici addominali e toracici;
- la possibilità di delucidare su aspetti ancora controversi delle tecniche riabilitative in utilizzo e sul *device* di più recente introduzione come il presidio EzPAP™.

I limiti dello studio, invece, sono:

- la ridotta numerosità campionaria;
- la non possibile stratificazione per patologia vista la ristretta casistica;
- le tempistiche burocratiche di approvazione che hanno posticipato l'inizio dello studio rispetto a quanto auspicato, quindi al momento della compilazione della tesi la casistica numerica di pazienti arruolati è risultata inferiore ai propositi iniziali;
- la carenza di personale nel gruppo di lavoro che ha implicato incapacità di avere risorse dedicate e adeguate al progetto di ricerca.

Al termine della conduzione dello studio, con un campione numericamente più elevato ed in base ai risultati che emergeranno si valuterà l'eventuale pianificazione di un RCT, in cui sarebbe interessante stratificare per patologia la casistica.

Grazie a tale studio pilota si sta contribuendo a migliorare l'attuale presa in carico del paziente critico dalle terapie intensive ai reparti di minore intensità andando ad ottimizzare la gestione delle complicanze respiratorie e conseguentemente contrastare l'istaurarsi di una disabilità respiratoria. Il progetto di ricerca è un valido strumento per supportare la pratica riabilitativa ed il giudizio clinico poiché di fatto l'obiettivo primario e fondamentale del lavoro di ogni operatore sanitario è contribuire al miglioramento della qualità di vita del paziente. Non a caso la nostra grandissima connazionale, la dottoressa Rita Levi Montalcini ha dichiarato: ***“meglio aggiungere vita ai giorni, che non giorni alla vita”***.

BIBLIOGRAFIA

American Thoracic Society/ European Respiratory Society, 2004. ATS/ ERS Statement. *Eur Respir J*, 23, pp.932-46.

American Thoracic Society/ European Respiratory Society, 2002. ATS /ERS Statement on Respiratory Muscle Testing. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 166 (4), pp. 518-624.

Alaithan, 2012. Chronic obstructive pulmonary disease: hospital and intensive care unit outcomes in the Kingdom of Saudi Arabia. *International Journal of COPD*, pp 819-823.

Anon., 2005. ATS/ ERS Task Force. Standardisation of spirometry. *Eur. Respir. Journal*, pp. 319-38.

Andersen, M.D. (1994), Errori metodologici nella ricerca clinica, Centro Scientifico Editore, Torino.

Bhagavatula, 2016. Subclinical respiratory dysfunction in chronic cervical cord compression: a pulmonary function test correlation. *Neurosurg Focus*, 40 (6) E3, pp. 1-6.

Bilimoria, 2013. Development and Evaluation of the Universal ACS NSQIP Surgical Risk Calculator: A Decision Aid and Informed Consent Tool for Patients and Surgeons. *J Am Coll Surg.*

Bott, 2009. Guidelines for the physiotherapy management of the adult, medical, spontaneously breathing patient.. *Thorax* , pp. 1-51.

Dagan, Y., 2014. An improvised "BLow Glove" device produces similar PEP values to a Commercial PEP device: an Experimental Study. *Physiotherapy Canada 2014, volume 66, numero 3*, pp. 308-312.

Denton, 2009. Cervical cord injury and critical care. Anaesthesia. *Critical Care & Pain*, volume 9, pp. 82-89.

Elliot, 2013. A retrospective analysis of the use of EZPAP™™ positive pressure device by respiratory physiotherapists. *Journal of ACPRC*, pp. 4-13.

ERS TASK FORCE, 2012. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3–95-year age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J*, 40, pp. 1324–1343

Ferreira, 2008. Continuous positive airway pressure for treatment of respiratory complications after abdominal surgery: a systematic review and meta-analysis.. *Ann Surg*, pp. 247: 617-26.

Fiore, 2009. Use of continuous positive airway pressure after abdominal surgery: should it be recommended for every patient?. *Ann Surg*, pp. 350-352.

Fleischmann, 2003. Association between cardiac and non cardiac complications in patient undergoing non cardiac surgery; outcomes and effects on length of stay. *Am J Med*, pp. 115:515-520.

- Fowler Jim, (2006). Statistica per le professioni sanitarie, Edises S.r.l. , Napoli.
- Fuso, 2000. Role of spirometric and arterial gas data in predicting pulmonary complications after abdominal surgery. *Respiratory medicine*, 94, pp.1171-1176.
- Ganuza, 2015. An intermediate respiratory care unit for spinal cord-injured patients. A retrospective study. *Spinal Cord* 53, pp. 552–556
- Gastaldi,2016. Flutter Device Review: Effects on Secretion and Pulmonary Function. *Journal of Novel Physiotherapies*, volume 6, pp. 1000292.
- Gerald W., S. G., 2009. Postoperative pulmonary complications: an update on risk assessment and reduction. *Cleveland clinic journal of medicine*, volume 76 supplemento 4, pp. S60-S65.
- Geoffrey, 2001. Pulmonary Functioning testing. *Clinics in chest medicine*, volume 22.4.
- Jones, 2012. Beyond FEV1 in COPD: a review of patient- reported outcomes and their measurement. *International Journal of COPD*, pp. 697-709.
- Joris J.,1997. Postoperative spirometry after laparoscopy for lower abdominal or upper abdominal surgical procedures. *British Journal of Anaesthesia*, 79, pp. 422-426.
- Kelley,2003. Spirometry Testing Standards in Spinal Cord Injury. *Chest*, 123(3), pp. 725–730.
- Matte, 2000. Effect of conventional phisiotherapy, continous positive airway pressure and non-invasive ventilatory support with bilevel positive airway pressure after coronary artery bypass grafting.. *acta anesthesiologia Scandinavica*, pp. 75-81.
- McCool, 2006. Nonpharmacologic airway clearance therapies:ACCP evidence-based cliniccal practice guidelines. *Chest* , pp. 129,250S-259S.
- Nitin, 2006. Determinants of Forced Expiratory Volume in 1 Second (FEV1), Forced Vital Capacity (FVC), and FEV1/FVC in Chronic Spinal Cord Injury. *Arch Phys Med Rehabil*, 87(10), pp.1327–1333.
- Newell R., Burnard P. (2006). Research for Evidence-Based Practice, Blackwell Publishing, Oxford.
- Ormann, 2009. chest Physiotherapy with positive expiratory pressure breathing after abdominal and thoracic surgery: a sistematic review. *Acta anaesthesiologica scandinavica*, pp. 261-267.
- Pasquina, 2006. Respiratory Phisiotherapy to prevent Pulmonary Complications after Abdominal Surgery. *Chest Journal*, pp. 1887-1889.
- Pillastrini, 2006. Study of the effectiveness of bronchial clearance in subject with upper spinal cord Injury.
- Pryor, 1999. Phisiotherapy for airway clearance in adults. *European Respiratory Journal*, pp. 1418-1424.
- SNLG -Regioni Linee guida sulla broncopneupatia cronica ostruttiva, 2015.

Strickland, 2013. AARC Clinical Practice Guideline: Effectiveness of non pharmacologic Airway Clearance therapies in Hospitalized Patients. *Respiratory Care*, pp. 2187-2193.

Tzeng, 2000. Prevention of pulmonary morbidity for patients with neuromuscular disease. *Chest*, pp. 1390-96.

Urell, 2010. Deep breathing exercises with positive expiratory pressure at a higher rate improve oxygenation in the early period after cardiac surgery-a randomised controlled trial. *European Association for Cardio-Thoracic Surgery*.

ALLEGATO 1: CASE REPORT FORM

INFORMAZIONI GENERALI	
<i>OSPEDALE</i>	<i>ULSS 6 VICENZA</i>
<i>REPARTO</i>	<i>U.O.C. DI RIANIMAZIONE ED ANESTESIA</i>
<i>COMPILATORE</i> <i>(nome e cognome)</i>	
<i>GRUPPO 1</i>	<input type="checkbox"/> <i>EZ- PAP</i>
<i>GRUPPO 2</i>	<input type="checkbox"/> <i>PEP BOTTIGLIA</i>

SCHEDA ANAGRAFICA	
<i>NOME</i>	
<i>COGNOME</i>	
<i>ID PAZIENTE</i>	
<i>SESSO</i>	<i>M</i> <input type="checkbox"/> <i>F</i> <input type="checkbox"/>
<i>ALTEZZA</i>	
<i>PESO</i>	
<i>BMI</i>	

BMI= peso in kg/(altezza in metri)²

MACRO CATEGORIE DI PATOLOGIE	
<i>PATOLOGIE CRONICHE- OSTRUTTIVE</i>	<input type="checkbox"/>
<i>PATOLOGIE CON RIDOTTA COMPLIANCE TORACO-ADDOMINALE</i>	<input type="checkbox"/>
<i>DISTRESS RESPIRATORIO ACUTO (ARDS)</i>	<input type="checkbox"/>
<i>POLITRAUMA</i>	<input type="checkbox"/>
<i>INTERVENTI CHIRURGICI ADDOMINALI</i>	<input type="checkbox"/>
<i>MIELOSIONE</i>	<input type="checkbox"/>
<i>PATOLOGIE NEUROLOGICHE (ICTUS, ESA, TRAUMI CRANICI)</i>	<input type="checkbox"/>
<i>CIP E CIM</i>	<input type="checkbox"/>

CIP= Critical illness Polyneuropathy

CIM= Critical illness Miopathy

ALLEGATO 1: CASE REPORT FORM

FATTORI DI RISCHIO			
<i>Età ≥ 65 anni</i>	<input type="checkbox"/>	<i>SI</i>	<input type="checkbox"/> <i>NO</i>
<i>ASA ≥ 2</i>	<input type="checkbox"/>	<i>SI</i>	<input type="checkbox"/> <i>NO</i>
<i>Anestesia Generale</i>	<input type="checkbox"/>	<i>SI</i>	<input type="checkbox"/> <i>NO</i>
<i>Obesità (BMI ≥ 30)</i>	<input type="checkbox"/>	<i>SI</i>	<input type="checkbox"/> <i>NO</i>
<i>Fumatori attivi o ex fumatori</i>	<input type="checkbox"/>	<i>SI</i>	<input type="checkbox"/> <i>NO</i>

ASA: Classificazione di comorbidità dell' American Society of Anesthesiologist	
ASA I	Paziente sano
ASA II	Presenza di una lieve malattia sistemica senza nessuna limitazione funzionale; bronchite cronica; obesità moderata; diabete ben controllato; ipertensione moderata.
	Presenza di una malattia sistemica grave con limitazione funzionale di grado moderato; angina pectoris ben controllata dalla terapia, diabete insulinodipendente; obesità patologica ;insufficienza respiratoria moderata.
ASA IV	Presenza di una malattia sistemica grave che costituisce un pericolo costante per la sopravvivenza; insufficienza cardiaca severa; angina pectoris "instabile" poco sensibile al trattamento;insufficienza respiratoria, renale, epatica od endocrina di grado elevato.
E	Ogni intervento chirurgico non dilazionabile; La lettera E viene aggiunta alla corrispettiva classe ASA

ALLEGATO 1: CASE REPORT FORM

	PARAMETRI	[*] FEV1		[*] SpO ₂		[*] Frequenza Respiratoria		[*] PaO ₂	[*] PaCO ₂
		Misurazione	prima	dopo	prima	dopo	prima		
1° GIORNATA	MATTINA								
	POMERIGGIO								
2° GIORNATA	MATTINA								
	POMERIGGIO								
3° GIORNATA	MATTINA								
	POMERIGGIO								
4° GIORNATA	MATTINA								
	POMERIGGIO								
5° GIORNATA	MATTINA								
	POMERIGGIO								

^{}da misurare appena prima e subito dopo il trattamento*

ALLEGATO 1: CASE REPORT FORM

SCALA DI BORG (DISPNEA)		1° GIORNATA inizio trattamento	3° GIORNATA fine trattamento	5° GIORNATA fine trattamento
ASSENTE	0	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MINIMA	1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LEGGERA	2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MODERATA	3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MEDIA	4	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
IMPORTANTE	5	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
NOTEVOLE	6	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GRAVE	7	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MOLTO GRAVE	8	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GRAVISSIMA	9	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ESTREMA	10	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	1° GIORNATA prima dell'inizio trattamento		3° GIORNATA dopo la fine trattamento		5° GIORNATA dopo la fine trattamento	
(RX) PRESENZA ATELETTASIA	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
INTUBAZIONE			<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
REINTUBAZIONE			<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO

N° GIORNI DI DEGENZA TOTALE IN U.O.C. RIANIMAZIONE	
--	--

ALLEGATO 2: LETTERA INFORMATIVA PER IL PAZIENTE

LETTERA INFORMATIVA PER IL PAZIENTE

(partecipazione volontaria ad uno studio clinico spontaneo)

Gentile Signora / Egregio Signore,

Le è stato proposto di partecipare ad uno studio clinico denominato **DUE TECNICHE DI DISOSTRUZIONE BRONCHIALE A CONFRONTO: EZ-PAP VS PEP BOTTIGLIA IN PAZIENTI CON RESPIRO SPONTANEO RICOVERATI IN U.O.C. ANESTESIA E RIANIMAZIONE. STUDIO PILOTA, BEFORE AND AFTER STUDY. “PAP e PEP STUDY”**

Questo documento ha lo scopo di informarla sulla natura di tale progetto, sul fine che esso si propone, su ciò che comporterà per Lei una tale partecipazione, sui Suoi diritti e le Sue responsabilità.

La preghiamo di leggere attentamente queste informazioni prima di prendere una decisione in merito ad una eventuale Sua partecipazione. Lei avrà a disposizione tutto il tempo necessario per decidere se partecipare o meno allo studio.

Potrà, inoltre, porre liberamente qualsiasi domanda di chiarimento e riproporre ogni quesito che non abbia ricevuto una risposta chiara ed esauriente.

Questo studio, che non ha finalità di lucro, è promosso dall'ULSS n. 6 Vicenza – **U.O.C. di Medicina Fisica e Riabilitazione** in collaborazione con l'**U.O.C. di Anestesia e Rianimazione** e ha come sue missioni la ricerca in ambito medico-scientifico ed il miglioramento della pratica clinica.

Allo stato attuale delle conoscenze mediche sulla condizione oggetto di questa ricerca, vi sono alcune lacune che ci auguriamo di poter almeno in parte colmare con il presente studio.

✓ **CHE COSA SI PROPONE LO STUDIO?**

Lo studio si propone di valutare il miglioramento della ostruzione bronchiale su una popolazione ancora non studiata in letteratura utilizzando due tecniche riabilitative di disostruzione, la prima prevede un sistema EzPAP (dispositivo di piccole dimensioni, in materiale plastico, che consente l'applicazione di una pressione positiva alle vie aeree amplificando il flusso proveniente da una fonte di ossigeno), mentre la seconda prevede l'utilizzo del sistema tradizionale con PEP bottiglia (applicazione della pressione positiva nelle vie aeree in espirazione in respiro spontaneo attraverso una resistenza, acqua all'interno di una bottiglia).

✓ **RISCHI ED INCONVENIENTI POTENZIALI LEGATI ALLO STUDIO**

La partecipazione a questo studio non la esporrà ad alcun rischio, in quanto entrambe le tecniche sono già in uso presso il reparto e quindi rientrano nella normale pratica clinica.

✓ **BENEFICI**

Grazie al Suo contributo sarà possibile implementare le conoscenze cliniche e migliorare la pratica clinica basandola su evidenze scientifiche ad oggi non disponibili.

ALLEGATO 2

✓ **COSA COMPORTA LA SUA PARTECIPAZIONE ALLO STUDIO**

La informiamo che la partecipazione a questo studio NON comporta per il paziente l'esecuzione di esami particolari, né, tantomeno, invasivi o dolorosi, così come non è prevista la somministrazione di farmaci sperimentali.

Lo studio prevede solo la possibilità per il Proponente dello stesso di utilizzare, a scopi di ricerca, alcune informazioni relative alle Sue condizioni cliniche, strettamente attinenti allo studio che Le viene qui presentato. Lo studio comporta, in particolare, la Sua disponibilità a collaborare con il personale sanitario per l'effettuazione dei test di funzionalità respiratoria, test di valutazione del rapporto ventilazione/perfusione, valutazione della dispnea, presenza/assenza di atelettasie mediante radiografia toracica; pertanto ciò che Le viene richiesto è in sostanza il consenso a rendere disponibili tali dati/informazioni per gli scopi scientifici dello studio.

Tutti gli esami sopra descritti le verrebbero comunque somministrati durante la normale pratica clinica.

La Sua adesione a questo studio è completamente volontaria e Lei potrà ritirare il consenso alla partecipazione in qualsiasi momento e senza fornire alcuna giustificazione. In tal caso non saranno raccolti ulteriori dati che La riguardano e non saranno utilizzati neppure quelli eventualmente già raccolti. Per ritirarsi dallo studio dovrà avvisare uno degli sperimentatori dello studio (vedi recapiti in calce).

Lo studio è stato approvato dalle Autorità competenti e sarà condotto in conformità alle normative vigenti in materia di ricerca clinica.

✓ **COSA SUCCEDE SE DECIDE DI NON PARTECIPARE ALLO STUDIO**

Lei è libera/o di non partecipare allo studio oppure, se decide di partecipare, come detto sopra avrà il diritto di ritirare il proprio consenso in qualsiasi momento e senza l'obbligo di fornire spiegazioni. La Sua decisione di partecipare o meno allo studio non avrà influenza alcuna sulla qualità di assistenza che Le verrà fornita presso questa struttura sanitaria.

✓ **SPESE**

Lei non dovrà sostenere alcuna spesa per le procedure collegate al presente studio.

✓ **RISERVATEZZA DEI DATI PERSONALI (privacy)**

Ai sensi del Decreto Legislativo 30.06.2003 n.196 (*"Codice in materia di protezione dei dati personali"*) La informiamo che i Suoi dati personali e sensibili raccolti per scopi di ricerca scientifica saranno trattati nel pieno rispetto del 'codice' sopra menzionato, al fine di garantire il rispetto dei diritti, delle libertà fondamentali, nonché della Sua dignità, con particolare riferimento alla riservatezza sull'identità personale.

Tutti i documenti relativi allo studio, e in particolar modo i Suoi dati personali e sensibili, resteranno strettamente riservati. Sia nella fase di analisi che di divulgazione scientifica tali dati saranno sempre presentati in forma anonima. Tutte le persone che, per esigenze di svolgimento dello studio e di verifica della correttezza di esecuzione dello stesso, avranno accesso ai Suoi dati personali e alla Sua documentazione medica originale (cartella clinica), sono tenute alla assoluta riservatezza e alla confidenzialità delle informazioni acquisite.

Se i risultati dello studio verranno pubblicati, ciò avverrà in forma anonima e la Sua identità resterà segreta. Il Titolare del Trattamento dei dati è l'Azienda Ulss n.6 "Vicenza".

ALLEGATO 2

✓ **ULTERIORI INFORMAZIONI**

La fisioterapista responsabile della ricerca Le renderà note le eventuali circostanze o ragioni prevedibili per le quali la Sua partecipazione allo studio dovesse essere interrotta.

La durata prevista della Sua partecipazione allo studio è di massimo 5 giorni consecutivi, arco temporale della terapia. Il numero approssimativo di soggetti che partecipano allo studio è di 40.

Per qualunque domanda, richiesta di chiarimento o problema riguardo al presente studio non esiti a contattare le fisioterapiste che abitualmente La seguono, qui di seguito indicati:

dott.ssa ft Marina Dell' Erario (U.O. di Medicina Fisica e Riabilitazione), tel.

La ringraziamo per la Sua cortese attenzione.

ALLEGATO 3: MODULO DI CONSENSO INFORMATO

MODULO DI CONSENSO INFORMATO

alla partecipazione volontaria ad uno studio clinico spontaneo (*D.M. Salute 15.07.1997*)
nonché al trattamento dei dati personali per gli scopi della
specifica ricerca (*D.lgs. 196 del 30.06.2003*)

Titolo dello studio:

DUE TECNICHE DI DISOSTRUZIONE BRONCHIALE A CONFRONTO: EZ-PAP VS PEP BOTTIGLIA IN PAZIENTI CON RESPIRO SPONTANEO RICOVERATI IN U.O.C. ANESTESIA E RIANIMAZIONE. STUDIO PILOTA, BEFORE AND AFTER STUDY. “PAP e PEP STUDY”.

Io sottoscritto / a

NOME

COGNOME

Dichiaro di aver preso conoscenza e di aver ricevuto copia della “Lettera informativa per il paziente” relativa allo studio di cui all’oggetto e di aver ricevuto e compreso tutte le spiegazioni sui presupposti del medesimo e sul suo svolgimento, da parte del

Dottor telefono
.....

e di aver potuto porre liberamente tutte le domande che ho ritenuto opportune relative a questo studio, domande per le quali ho ricevuto una risposta soddisfacente.

Sono consapevole che l’autorizzazione da me espressa ad utilizzare i miei dati clinici per gli obiettivi dello studio potrà eventualmente essere in seguito ritirata senza fornire giustificazione alcuna e senza che venga in alcun modo modificata la qualità delle cure mediche che mi verranno in futuro prestate.

Sono cosciente del fatto che i miei dati personali possano essere esaminati, nel corso di regolari verifiche, da personale appositamente autorizzato, ma i dati personali, trattati mediante strumenti anche elettronici, rimarranno sempre riservati e non verranno resi pubblici se non (attraverso pubblicazioni o convegni scientifici) in forma rigorosamente anonima e tale da mantenere segreta la mia identità; in ogni caso, sono stato informato che il Proponente garantisce che le informazioni saranno trattate senza violare la riservatezza del soggetto e nel rispetto di tutte le vigenti normative in materia di privacy.

In particolare, sono a conoscenza del fatto che la struttura ospedaliera presso la quale sono ricoverato/a, e il Proponente dello studio al quale acconsento di partecipare, tratteranno i miei dati personali, in particolare quelli sensibili relativi al mio stato di salute, soltanto nella misura in cui essi saranno necessari in relazione all’obiettivo dello studio, e che il **Titolare del trattamento dei dati personali** è l’Azienda U.L.SS. n. 6 ‘Vicenza’, nella persona del suo Direttore Generale pro tempore.

ALLEGATO 3

Responsabile del trattamento dei dati, ai sensi dell'articolo 29 del D.Lgs. 196/2003, è il dr. Bonato in qualità di Direttore della U.O.C. di Anestesia e Rianimazione.

Inoltre, sono consapevole che i dati che mi riguardano saranno riconducibili ad un *codice identificativo* e soltanto il Medico che mi ha in cura e i soggetti autorizzati per legge saranno in grado di collegare detto codice al mio nominativo.

Sono consapevole che potrò esercitare i diritti di accesso sanciti dall'articolo 7 del Codice in materia di protezione dei dati personali (decreto legislativo 30 giugno 2003 n.196), per esempio chiedendo di accedere ai miei dati personali, di aggiornarli, di integrarli, di rettificarli, di oppormi al loro trattamento per motivi legittimi etc. rivolgendomi direttamente al Medico che mi propone l'adesione a questa ricerca, o per il suo tramite, al Proponente dello studio.

Sono consapevole che agli addetti al monitoraggio, o agli addetti alla verifica, e alle autorità regolatorie sarà consentito l'accesso alla mia documentazione medica originale per una verifica delle procedure dello studio clinico e/o dei dati, senza che ciò possa violare in alcun modo la mia riservatezza e sono quindi consapevole che firmando il presente modulo autorizzo tale accesso.

Sottoscrivendo tale modulo,

- 1) accetto di partecipare volontariamente allo studio in questione, dopo essere stato informato/a di tutti gli aspetti dello studio pertinenti alla mia decisione;
- 2) acconsento al trattamento dei miei dati personali per gli scopi della ricerca che mi è stata illustrata e con le modalità indicate nella lettera informativa fornitami con il presente documento;
- 3) mi impegno a consegnare al mio medico di base la lettera fornitami dal Medico Sperimentatore, per informarlo della mia partecipazione allo studio;
- 4) prendo atto che ricevo una copia firmata del presente modulo di consenso, unitamente al foglio informativo.

Seguono a pagina n. 3 e 4 le dichiarazioni scritte di consenso.

1) RILASCIO DEL CONSENSO SCRITTO DA PARTE DEL PAZIENTE:

<p>▪ <u>Il / La paziente (e/o il rappresentante legale del paziente)</u></p> <p>Sig./Sig.ra..... Data</p> <p>.....</p> <p>Firma</p>

ALLEGATO 3

2) DICHIARAZIONE FINALE DA PARTE DEL MEDICO RESPONSABILE dello studio:

Nominativo, qualifica e unità operativa di appartenenza del Medico responsabile:

.....
Io sottoscritto confermo di aver spiegato al/alla paziente la natura, lo scopo e i termini della sua adesione alla ricerca, per quanto attiene in particolare i diritti del paziente in termini di protezione dei dati personali, nonché la possibilità per il paziente di ritirare il consenso precedentemente accordato dietro semplice segnalazione e in coscienza ritengo che tali concetti siano stati compresi dall'interessato.

Confermo che il paziente ha liberamente accettato di aderire alla raccolta dati prevista dallo studio firmando il presente modulo di consenso, e che tale modulo sarà archiviato presso la nostra unità operativa come da normativa vigente e di averne consegnata copia firmata e datata al paziente.

Firma del Medico responsabile

Luogo e data