



Il ruolo della Riabilitazione Respiratoria

nell'emergenza COVID-19

position paper

A cura di:

Michele Vitacca, MD
Mauro Carone, MD
Enrico Clini, MD
Mara Paneroni, PT
Marta Lazzeri, PT
Andrea Lanza, PT
Emilia Privitera, PT
Franco Pasqua, MD
Francesco Gigliotti, MD
Giorgio Castellana, MD
Paolo Banfi, MD
Enrico Guffanti, MD
Pierachille Santus, MD
Nicolino Ambrosino, MD

Corrispondenza:

Michele Vitacca

Dipartimento di Riabilitazione Respiratoria, Istituti Clinici Scientifici Maugeri IRCCS

Via Salvatore Maugeri, 4 - 27100 Pavia, Italia

E-mail: michele.vitacca@icsmaugeri.it

Grafica e Pubblicazione
AIPO Ricerche Ed. - Milano
edizioni@aiporicerche.it

Versione del 31 Marzo, 2020

Questo documento è disponibile su

<http://www.aiponet.it>, <https://www.arirassociazione.org/> e <http://www.sipirs.it/cms/>

È possibile stampare tutte le copie di questo documento gratuitamente.

Copyright © 2020 AIPO – ITS, ARIR e SIP/IRS

Sommario

Introduzione	4
Ricerca bibliografica.....	4
Generazione delle raccomandazioni e del consenso.....	4
Raccomandazioni generali.....	5
Fase acuta (Forma molto severa)	5
Fase acuta (Forma lieve e severa).....	6
Fase post-acuta	7
Adeguamenti Organizzativi.....	9
Riorganizzazione dei percorsi di riabilitazione per i pazienti non-COVID	10
Conclusioni	10
Bibliografia.....	11

Introduzione

Lo scoppio globale della malattia COVID-19 (*CO*rona*VI*rus *Disease* 19) sta avendo un effetto drammatico in tutto il mondo^{1,2}. L'ampia diffusione del virus in Italia³ ha portato le autorità nazionali e regionali a disporre misure straordinarie per contenere la diffusione. La malattia può causare gravi danni alveolari con conseguente insufficienza respiratoria acuta (IRA) ipossiémica, che richiede una ventilazione meccanica in un'alta percentuale di casi^{4,6}.

Le società italiane di pneumologia hanno promosso un audit tra gli pneumologi direttamente coinvolti nell'assistenza dei pazienti affetti da COVID-19, con lo scopo di definire delle linee guida e proporre un algoritmo di gestione condivisa da applicare nel trattamento di questa condizione nel *setting* ospedaliero⁷. L'audit ha identificato due ambiti d'azione prioritari: l'organizzazione e il trattamento. Quest'ultimo riteniamo debba anche includere la riabilitazione respiratoria, dato che è una componente importante della gestione terapeutica di questi pazienti. La Riabilitazione Respiratoria (RR) è definita come *“un intervento multidisciplinare basato su valutazione e trattamento personalizzati che includono, ma non sono limitati a, allenamento all'esercizio fisico, educazione, modificazione comportamentale, e designato a migliorare la condizione fisica e psicologica di persone con patologia respiratoria”*⁸. In questo contesto ed in relazione all'argomento di questo documento - pazienti affetti da COVID-19 - l'intervento fisioterapico è particolarmente importante.

Sulla base della esperienza da noi finora acquisita nella gestione della malattia e delle conoscenze esistenti (sebbene ancora limitate e in evoluzione), proponiamo un Documento di consenso sulla Riabilitazione Respiratoria nei pazienti con COVID-19, che riporta l'opinione di clinici esperti impegnati nel campo della RR e chiamati - insieme ad altre specialità - ad affrontare questa emergenza.

Ricerca bibliografica

Abbiamo effettuato una ricerca della letteratura pubblicata nei database PubMed, Ovid, Embase e siti Web pertinenti dalla costruzione del database al 19 marzo 2020 al fine di recuperare linee guida e raccomandazioni, metanalisi, revisioni sistematiche, stato dell'arte e studi randomizzati. I termini di ricerca utilizzati includono: *“Coronavirus pneumonia”, “ARDS”, “Acute Hypoxemic Respiratory Failure”, “SARS”, “MERS”, “Influenza”, “Pulmonary Rehabilitation or Physical Therapy AND: Infectious diseases, or Acute Respiratory Failure or Mechanical Ventilation”, “Non invasive ventilation AND Acute hypoxemic respiratory failure”, “Weaning from mechanical ventilation”*.

Generazione delle raccomandazioni e del consenso

Sulla base della ricerca bibliografica, un ristretto gruppo di esperti ha prodotto un documento preliminare che è stato successivamente sottoposto al resto dei partecipanti. L'accordo sul documento finale è stato ottenuto attraverso un incontro in video conferenza.

Di seguito sono riassunte le raccomandazioni che abbiamo ritenuto più adatte e prioritarie.

Raccomandazioni generali

- Il gruppo ha utilizzato la definizione di severità in aderenza alla direttiva WHO (Interim Guidance 20 gennaio 2020) ed adottata dall'Istituto Nazionale per le Malattie Infettive "Larrazo Spallanzani"⁹:
 - a) forma lieve: paziente con polmonite (diagnosi clinica o radiologica) ma senza i segni di un quadro severo;
 - b) forma severa: febbre o sospetta infezione respiratoria, più una tra Frequenza Respiratoria (FR) > 30 apm, dispnea, SpO₂ < 90% in aria ambiente;
 - c) forma molto severa (ARDS): quadro radiologico di impegno interstiziale bilaterale e PaO₂/FiO₂ < 300.
- Tutti gli operatori sanitari coinvolti nella RR devono essere sufficientemente qualificati (CV adeguato e competenza nella riabilitazione respiratoria); laddove non sia presente uno staff dedicato, gli operatori coinvolti devono superare un test di addestramento su pochi ma chiari principi di comportamento e di azione.
- Gli operatori e i pazienti devono seguire tutte le misure di precauzione e prevenzione ed indossare tutti i dispositivi di protezione specificati nei documenti pertinenti^{10,11}.
- La RR consiste in un intervento terapeutico non farmacologico suddiviso in tre fasi: valutazione, trattamento, rivalutazione (la valutazione è soprattutto di natura funzionale, con particolare attenzione allo stato di coscienza, alla funzionalità respiratoria, cardiologica e motoria ed alla qualità della vita).
- Tutti gli interventi e le attività devono essere eseguiti evitando o comunque riducendo il rischio di formazione di *droplet* (in particolare per le tecniche di *clearance* delle vie aeree)¹².
- L'intensità, la tempistica e la modalità dei trattamenti devono essere personalizzate in relazione ai bisogni del paziente, in particolare per i pazienti affetti dalle forme severe/molto severe e per i pazienti anziani, obesi, con comorbidità o altre complicazioni^{13,14}.
- La valutazione ed il monitoraggio dovrebbero proseguire per tutto il percorso riabilitativo. I pazienti che non soddisfino i requisiti standard della RR devono essere rivalutati quotidianamente.
- Gli addetti alla RR possono anche fornire un contributo alla riduzione dell'ansia e della depressione, specie nei pazienti che sviluppano delirio, rabbia, paura, distimia, insonnia, attacchi di panico o senso di abbandono durante l'isolamento e la terapia intensiva, o che sono a rischio di non collaborazione o non aderenza al trattamento.

Fase acuta (Forma molto severa)

Setting: Pronto Soccorso, Medicina D'Urgenza, Terapia Intensiva (TI), Terapia sub-intensiva step-up

- L'intervento riabilitativo in questa fase deve essere avviato quando il paziente ha raggiunto un minimo livello di stabilità e deve essere interrotto in caso di: febbre alta, peggioramento della dispnea, FR > 30 apm, SpO₂ < 93% in ossigenoterapia o necessità durante ventilazione meccanica non invasiva (VMNI) di una FiO₂ > 50%, pressione di fine espirazione (PEEP) o pressione positiva continua (CPAP) > 10 cmH₂O, *distress* respiratorio, aumento della pressione arteriosa, bradicardia o tachicardia, aritmie intercorrenti, shock, sedazione profonda, evidenza di progressione radiologica delle lesioni (> 50%) entro 24-48h¹⁵.

- Le tradizionali procedure di RR volte a promuovere la riduzione della dispnea, la *clearance* tracheo-bronchiale, l'allenamento del muscolo scheletrico e il mantenimento/recupero delle attività della vita quotidiana (AVQ) sono controindicati, in quanto possono determinare un ulteriore carico del sistema respiratorio, esponendo il paziente ad un aumentato rischio di distress respiratorio.
- Nel trattamento dell'IRA con la VMNI e nello svezzamento dalla ventilazione meccanica (VM) si raccomanda di adottare protocolli simili a quelli indicati per l'insufficienza respiratoria acuta *de novo* (es: riduzione della FiO₂, riduzione della PEEP)¹⁶⁻¹⁹.
- Le tecniche di *clearance* delle vie aeree non sono raccomandate durante la fase acuta in pazienti senza significativa ostruzione bronchiale. Infatti, i benefici ipotetici non superano il rischio di contagio da parte dell'operatore. Il rapporto rischio/beneficio dovrebbe essere valutato caso per caso nei pazienti con bronchiectasie o evidente ingombro bronchiale, usando strumenti che garantiscano la distanza di sicurezza dal paziente¹⁵.
- E' consigliata la valutazione due volte al giorno dei parametri clinici (temperatura, SpO₂, SpO₂/FiO₂, tosse, dispnea, FR, dinamica toraco-addominale). Noi raccomandiamo lo sviluppo di un algoritmo di valutazione/intervento.
- La valutazione dell'andamento della forza dei muscoli periferici (tramite la scala Medical Research Council [MRC] e i dinamometri) dovrebbe essere fatta appena possibile.
- Cambi frequenti di postura, mobilizzazione passiva e/o stimolazione elettrica neuromuscolare dovrebbero essere programmati nei pazienti con compromissione dello stato di coscienza^{15, 17-30}.
- La terapia posizionale (seduta, semiortopnoico, prono) con stretto monitoraggio è indicata al fine di migliorare il rapporto ventilazione/perfusione e prevenire le complicazioni derivanti dall'immobilizzazione prolungata^{15, 17-30}.

Tabella 1. Fisioterapia per pazienti affetti da COVID-19 in fase molto severa

Supporto ventilatorio/Svezzamento
○ Monitoraggio delle condizioni cliniche (parametri e segni)
○ Adeguamento del supporto respiratorio e dell'ossigenoterapia
○ Protocolli di estubazioni con o senza VMNI/CPAP
Prevenzione della disabilità
○ Mobilizzazione passiva/attiva
○ Frequenti cambi di postura
○ Terapia posizionale (posizione seduta precoce/pronazione)
○ Stimolazione elettrica neuromuscolare

Fase acuta (Forma lieve e severa)

Setting: Ospedale per terapia acuta non intensiva (medicina interna, pneumologia, malattie infettive o altri reparti)

- Nei pazienti ospedalizzati con forma lieve/severa, la RR può migliorare i sintomi (dispnea, ansia, depressione), la capacità fisica e la qualità della vita, almeno potenzialmente^{10-13,17,19-30}.
- La fisioterapia dovrebbe essere interrotta in caso di: febbre, peggioramento della dispnea, SpO₂ < 93% o desaturazione di almeno il 4% durante esercizio, senso di costrizione toracica, eruttazione, vertigini, cefalea, disturbi della vista, palpitazioni, sudorazione, incapacità di mantenere l'equilibrio, aumento del fabbisogno di O₂ o del supporto ventilatorio, evidenza di progressione radiologica delle lesioni (>,50%) entro 24-48 h¹⁵.

Tabella 2. Fisioterapia per pazienti affetti da COVID-19 in fase acuta (forma lieve e severa)

Supporto ventilatorio/Svezzamento
○ Monitoraggio delle condizioni cliniche (parametri e segni)
○ Adeguamento dell'ossigenoterapia
Prevenzione della disabilità
○ Disallettamento
○ Frequenti cambi di postura/terapia rotazionale continua
○ Terapia posizionale (posizione seduta precoce)
○ Esercizi attivi degli arti (anche con strumenti dedicati) e ricondizionamento muscolare
○ Rinforzo dei muscoli periferici
○ Stimolazione elettrica neuromuscolare
○ Allenamento dei muscoli respiratori in caso di debolezza dei muscoli inspiratori
Fisioterapia toracica
○ Sedazione della tosse secca per evitare affaticamento muscolare e dispnea
○ Tecniche di <i>clearance</i> delle vie aeree sono indicate nei pazienti ipersecretivi con patologie respiratorie croniche, preferendo l'uso di dispositivi utilizzabili in autonomia dal paziente (i sacchetti di plastica chiusi per la raccolta dell'espettorato aiutano a prevenire la diffusione del virus).

Fase post-acuta

(dopo la dimissione dal setting acuto verso un setting di assistenza intermedia)

Setting: Pneumologie riabilitative, altre riabilitazioni specialistiche e di mantenimento, strutture intermedie, reparti di degenza per sub-acuti

- Similmente ai pazienti in fase di recupero da ARDS causata da infezione da H1N1³¹⁻³³, i pazienti con COVID acuta possono presentare disabilità e deficit funzionale (deficit della funzionalità respiratoria, neuropatia e miopatia da malattia critica acuta), ridotta partecipazione e deterioramento della qualità della vita, sia nel breve che nel lungo periodo successivo alla dimissione.
- Il tempo di recupero è variabile a seconda del grado di insufficienza respiratoria normocapnica e della disfunzione fisica (astenia, debolezza dei muscoli periferici) ed emotiva (ansia, depressione, senso di abbandono, sindrome da stress post-traumatica) che sono associate³⁴. I

pazienti con comorbidità necessiteranno di un periodo più lungo per tornare alle loro condizioni precedenti.

- Protocolli per la valutazione dei parametri clinici (temperatura, SpO₂, SpO₂/FiO₂, tosse, dispnea, frequenza respiratoria, dinamica toraco-addominale) sono indicati con frequenza quotidiana^{12,15}.
- Sono indicati protocolli di trattamento semplici e ripetibili per ridurre l'ossigenoterapia.
- E' raccomandata la valutazione della forza dei muscoli respiratori periferici con la scala MRC, test muscolare manuale, test muscolare isocinetico e misurazione dell'ampiezza del movimento articolare (ROM).
- Nei pazienti svezzati e in quelli con svezzamento prolungato dalla ventilazione meccanica e dall'ossigenoterapia, sono indicati interventi di ricondizionamento al fine di migliorare la condizione fisica e correggere le alterazioni della mobilità e delle funzioni cognitive secondarie all'immobilizzazione prolungata verificatasi nell'unità di terapia intensiva³⁵⁻⁴³.
- Poiché non è noto l'effetto dell'attività fisica nelle infezioni correlate agli agenti virali, si raccomanda, al fine di preservare la normale funzione, esercizio fisico con graduale incremento del carico di lavoro basato sui sintomi soggettivi¹².
- Sono indicati esercizi a bassa intensità (< 3.0 METs), educazione e supervisione quotidiana del paziente, anche a distanza^{12,15}.
- Per i pazienti in isolamento, il programma di riabilitazione può essere eventualmente condotto a distanza tramite sistemi di telemedicina (video educazionali, tele-consulto, videocamere, ecc., con strumenti disinfettabili)^{12,15}.
- I pazienti dimessi a domicilio o presso altre strutture dovranno ricevere indicazioni sui metodi utili per favorire il proseguimento dell'attività fisica con necessità di stretto monitoraggio funzionale, di abilità e di partecipazione quando il paziente risultasse guarito clinicamente e non più a rischio di contagio.
- Appena possibile è raccomandata una valutazione dell'equilibrio (specie per i pazienti con maggior tempo di allettamento).
- La valutazione della capacità di esercizio e dell'andamento della saturazione durante lo sforzo (tramite il test del cammino dei 6 minuti) e durante il riposo notturno dovrebbe essere pianificata appena possibile.
- Può essere utile eseguire una valutazione nutrizionale con eventuale intervento correttivo laddove se ne ravvisi la necessità.
- Considerato che nei pazienti post-ARDS da causa diversa dal COVID-19 sono stati riscontrati deficit cognitivi oltre che psicologici a distanza di 6 mesi-1 anno, può essere utile eseguire un'accurata valutazione cognitiva con eventuale intervento ove necessario e possibile.

Tabella 3. Fisioterapia dei pazienti affetti da con COVID-19 durante la fase post-acuta

Svezzamento
○ Monitoraggio dei parametri
○ Svezzamento dalla ventilazione meccanica dei pazienti tracheostomizzati
○ Gestione dei problemi correlati alla tracheostomia (fonazione, ingombro delle vie aeree da parte delle secrezioni)
○ Ottimizzazione dell'ossigenoterapia
Recupero dalla disabilità

○ Disallettamento
○ Frequenti cambi di posizione
○ Allenamento dei muscoli periferici
○ Ricondizionamento con ausili specifici (manovelle, pedivelle, cicloergometri)
○ Stimolazione elettrica neuromuscolare
○ Allenamento dei muscoli respiratori in caso di debolezza dei muscoli inspiratori
Fisioterapia toracica
○ Sedazione della tosse secca per evitare affaticamento muscolare e dispnea
○ Tecniche di <i>clearance</i> delle vie aeree sono indicate nei pazienti ipersecretivi con patologie respiratorie croniche, preferendo uso di dispositivi utilizzabili in autonomia dal paziente (i sacchetti di plastica chiusi per la raccolta dell'espettorato aiutano a prevenire la diffusione del virus)
○ Counseling pre-dimissione riguardo l'attività fisica
○ Supporto del team di cura
○ <i>Advice</i> e supporto psicologico e valutazione cognitiva

Adeguamenti Organizzativi

L'emergenza "bellica" che si è sviluppata in poche settimane ha costretto il mondo della Riabilitazione ad adattarsi alle circostanze e a mettersi al servizio delle Unità di Crisi Pubbliche Nazionali e Regionali.

- Gli ospedali dedicati alla riabilitazione hanno espresso la loro disponibilità a creare, con flessibilità, aree interne per soddisfare le diverse categorie di pazienti:
 - a) pazienti in isolamento con sospetto di infezione, che sono in attesa di conferma diagnostica;
 - a) pazienti positivi asintomatici;
 - b) pazienti positivi con insufficienza respiratoria in ossigenoterapia, CPAP o VMNI;
 - c) pazienti negativi che richiedono programmi di riabilitazione post-COVID.
- I team di riabilitazione coordinati dagli pneumologi e dai terapisti respiratori:
 - a) sono diventati parte dell'organizzazione dell'ospedale per i pazienti COVID;
 - a) hanno messo i loro servizi a disposizione di altri professionisti della riabilitazione e infermieri professionali per creare gruppi multidisciplinari in grado di supportare l'elevato carico di domanda di cure e assistenza;
 - b) hanno condiviso con altri professionisti protocolli utili alla definizione del "*limite massimo di trattamento*" (solo ossigeno, solo VMNI/CPAP, sedazione), sulla base di criteri condivisi (caratteristiche dei pazienti, età, ecc.).

Riorganizzazione dei percorsi di riabilitazione per i pazienti non-COVID

- A seguito dei cambiamenti organizzativi determinati dall'epidemia di COVID-19, è evidente che tutti gli altri pazienti non infetti ma con malattie respiratorie croniche soffrono di questi cambiamenti nelle loro normali strutture di riferimento, nonché nei percorsi clinici e riabilitativi.
- Per l'intero periodo di emergenza e nel periodo post-emergenza, la necessità di RR di pazienti non affetti da COVID-19 dovrà ancora essere soddisfatta, probabilmente con modalità nuove e diversificate (ad es. percorsi di tele-riabilitazione, ecc.) ^{44,45}.

Conclusioni

La drammatica diffusione dell'attuale epidemia di COVID-19 in Italia ha spinto all'azione anche specialisti in riabilitazione respiratoria (pneumologi e terapisti respiratori), che da anni sono impegnati nella cura di pazienti con disabilità secondarie a malattie e/o condizioni respiratorie. La loro esperienza acquisita nella gestione dell'insufficienza respiratoria acuta e cronica si sta dimostrando una risorsa fondamentale per la gestione dei pazienti durante l'epidemia di COVID-19. Quindi, è probabile che la riorganizzazione necessaria per la gestione di questo scenario non sarà una questione a breve termine.

Ringraziamenti

Gli autori ringraziano Laura Comini per il supporto editoriale e Rosemary Allpress per la revisione inglese e Giuseppe Gaudiello, Bruno Balbi, Ernesto Crisafulli, Mauro Maniscalco, Maria Aliani, Daniele Colombo, Giuseppe La Piana, Andrea Vianello per il loro supporto clinico e scientifico.

Bibliografia

1. <https://www.worldometers.info/coronavirus/>
2. WHO. Global surveillance for human infection with coronavirus disease (COVID-2019). [https://www.who.int/publications-detail/global-surveillance-for-human-infection-with-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/publications-detail/global-surveillance-for-human-infection-with-novel-coronavirus-(2019-ncov))
3. Istituto Superiore di Sanità. <https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/>. Accessed on Centers for Disease Control and Prevention (CDC) 2019 Novel Coronavirus. <https://www.cdc.gov>
4. Zhang Y, Xu J, Li H, Cao B. A novel coronavirus (COVID-19) outbreak: a call for action. *Chest* 2020 Feb 19. pii: S0012-3692(20)30323-8. doi: 10.1016/j.chest.2020.02.014. [Epub ahead of print]
5. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020;382:727-33.
6. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan China. *Lancet* 2020;395:497-506.
7. Vitacca S, Nava S, Pintus A, Harari S. Facing the respiratory SARS-CoV-2 emergency in Italy: from ward to trenches. *Eur Respir J* 2020; in press.
8. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:e13-64.
9. Istituto Nazionale per le Malattie Infettive Lazzaro Spallanzani – IRCCS - Protocollo di gestione clinica e raccolta dati dei casi confermati di Malattia da Infezione da Coronavirus – 2019 (COVID-19) nel paziente adulto- 19 March 2020 - A cura dell'INMI COVID-19 group, con la collaborazione della Rete Regionale di Malattie infettive, dei PS/DEA e delle Terapie Intensive. <https://www.inmi.it/seresmi>.
10. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331215/WHO-2019-nCov-IPCPPE_use-2020.1-eng.pdf.
11. Circolare_Ministero_della_Salute_n._5443_del_22_February_2020
http://www.prefettura.it/FILES/allegatinews/1181/Circolare_Ministero_della_Salute_n._5443_del_22_febbraio_2020.pdf.
12. Chinese Association of Rehabilitation Medicine; Respiratory rehabilitation committee of Chinese Association of Rehabilitation Medicine; Cardiopulmonary rehabilitation Group of Chinese Society of Physical Medicine and Rehabilitation. Recommendations for respiratory rehabilitation of COVID-19 in adult. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2020 Mar 3;43(0):E029. doi: 10.3760/cma.j.cn112147-20200228-00206. [Epub ahead of print]
13. Ambrosino N, Clini EM. Response to pulmonary rehabilitation: toward personalised programmes? *Eur Respir J* 2015;46:1538-40.
14. Wouters EFM, Wouters BBREF, Augustin IML, et al. Personalised pulmonary rehabilitation in COPD. *Eur Respir Rev* 2018;27:170125.
15. The first affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine. Compiled According to Clinical Experience. Rehabilitation therapy for COVID-19 patients. In: Handbook of COVID-19, prevention and treatment 2020: pp 47-48.
<http://www.zju.edu.cn/english/2020/0323/c19573a1987520/page.htm>.
16. Esquinas AM, Pravinkumar SE, Scala R, et al. Noninvasive mechanical ventilation in high-risk pulmonary infections: a clinical review. *Eur Respir Rev* 2014;23: 427-38.
17. Gosselink R, Clini E. Rehabilitation in Intensive Care. In: Clini E, Holland A, Pitta F, Troosters T. (eds) Textbook of Pulmonary Rehabilitation. Springer Nature, Cham (CH), 2018: pp 349-366.

18. van der Lee L, Hill AM, Patman S. Expert consensus for respiratory physiotherapy management of mechanically ventilated adults with community-acquired pneumonia: A Delphi study. *J Eval Clin Pract* 2019;25:230-43.
19. Doiron KA, Hoffmann TC, Beller EM. Early intervention (mobilization or active exercise) for critically ill adults in the intensive care unit (Review). *Cochrane Database System Rev* 2018;3:CD010754.
20. Ambrosino N, Makhahah DN. Comprehensive physiotherapy management in ARDS. *Minerva Anestesiol* 2013;79:554-63.
21. Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS, et al. Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: A randomised controlled trial. *Lancet* 2009;373:1874–82.
22. Connolly B, O'Neill B, Salisbury L, Blackwood B. Physical rehabilitation interventions for adult patients during critical illness: An overview of systematic reviews. *Thorax* 2016;71:881–90.
23. Hanekom S, Gosselink R, Dean E, et al. The development of a clinical management algorithm for early physical activity and mobilization of critically ill patients: Synthesis of evidence and expert opinion and its translation into practice. *Clin Rehabil* 2011;25:771–87.
24. Segers J, Hermans G, Bruyninckx F, et al. Feasibility of neuromuscular electrical stimulation in critically ill patients. *J Crit Care* 2014;29:1082-8.
25. Guarracino F, Bertini P, Bortolotti U, et al. Flexible bronchoscopy during mechanical ventilation in the prone position to treat acute lung injury. *Rev Port Pneumol* 2013;19: 42-4.
26. Medrinal C, Combret Y, Prieur G, et al. Comparison of exercise intensity during four early rehabilitation techniques in sedated and ventilated patients in ICU: A randomised cross-over trial. *Crit Care* 2018;22:110.
27. Gattinoni L, Tognoni G, Pesenti A, et al.; Prone-Supine Study Group. Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 2001;345:568–73.
28. Karatzanos E, Gerovasili V, Zervakis D, et al. Electrical muscle stimulation: An effective form of exercise and early mobilization to preserve muscle strength in critically ill patients. *Crit Care Res Pract* 2012;2012:432752.
29. Fossat G, Baudin F, Courtes L, et al. Effect of in-bed leg cycling and electrical stimulation of the quadriceps on global muscle strength in critically ill adults: A randomized clinical trial. *JAMA* 2018;320:368-78.
30. Fuke R, Hifumi T, Kondo Y, et al. Early rehabilitation to prevent postintensive care syndrome in patients with critical illness: A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2018;8: e019998.
31. Hsieh MJ, Lee WC, Cho HY, et al. Recovery of pulmonary functions, exercise capacity, and quality of life after pulmonary rehabilitation in survivors of ARDS due to severe influenza A (H1N1) pneumonitis. *Influenza Other Respir Viruses* 2018;12: 643-8.
32. Orme J, Romney JS, Hopkins RO, et al. Pulmonary function and health-related quality of life in survivors of acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:690-4.
33. Hill DA, Fowler RA, Burns KE, et al. Long-term outcomes and healthcare utilization after prolonged mechanical ventilation. *Ann Am Thorac Soc* 2017;14: 355-62.
34. Pandharipande PP, Girard TD, Jackson JC, et al.; BRAIN-ICU Study Investigators. Long-term cognitive impairment after critical illness. *N Engl J Med* 2013;369:1306-16.
35. Girard TD, Alhazzani W, Kress JP, et al.; ATS/CHEST Ad Hoc Committee on Liberation from Mechanical Ventilation in Adults. An official American Thoracic Society/American College

- of Chest Physicians Clinical Practice Guideline: liberation from mechanical ventilation in critically ill adults. Rehabilitation protocols, ventilator liberation protocols, and cuff leak tests. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:120-33.
36. Vitacca M, Clini EM, Nava S, Ambrosino N. La riabilitazione ad alta complessità nel paziente con svezzamento prolungato: ruolo dello pneumologo. "Position paper" di un "Experts' Panel". *Rass Patol App Resp* 2013;28:179-87.
 37. Ambrosino N, Vitacca M. The patient needing prolonged mechanical ventilation: A narrative review. *Multidiscip Respir Med* 2018;13:6.
 38. Ceriana P, Nava S, Vitacca M, et al. Noninvasive ventilation during weaning from prolonged mechanical ventilation. *Pulmonology* 2019;25:328-33.
 39. Winck JC, Gilet H, Kalin P, et al. Validation of the Multi-INdependence Dimensions (MIND) questionnaire for prolonged mechanically ventilated subjects. *BMC Pulm Med* 2019;19:109.
 40. Schreiber AF, Ceriana P, Ambrosino N, et al. Physiotherapy and weaning from prolonged mechanical ventilation. *Respir Care* 2019;64:17-25.
 41. Ambrosino N, Venturelli E, Vaghegini G, Clini E. Rehabilitation, weaning and physical therapy strategies in chronic critically ill patients. *Eur Respir J* 2012; 39:487-92.
 42. Bissett BM, Leditschke IA, Neeman T, et al. Inspiratory muscle training to enhance recovery from mechanical ventilation: A randomised trial. *Thorax* 2016;71:812-9.
 43. Vorona S, Sabatini U, Al-Maqbali S, et al. Inspiratory muscle rehabilitation in critically ill adults. A systematic review and meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc* 2018;15: 735-44.
 44. Donner CF, Raskin J, ZuWallack R, et al. Incorporating telemedicine into the integrated care of the COPD patient a summary of an interdisciplinary workshop held in Stresa, Italy, 7-8 September 2017. *Respir Med* 2018;143:91-102.
 45. Ambrosino N, Fracchia C. The role of tele-medicine in patients with respiratory diseases. *Expert Rev Respir Med* 2017;11:893-900.