

BUONA PRATICA CLINICA



SIAARTI
PRO VITA CONTRA DOLOREM SEMPER

Gestione della analgo-sedazione durante supporto respiratorio non invasivo

Versione 1 del 28/05/2024

SIAARTI

Via del Viminale 43, 00184 Roma
info@siaarti.it | 06-4452816



INDICE

04 **Introduzione**

05 **Panel**

06 **Metodologia**

07 **Tabella statement**

09 **Statement e razionali**

1. Qual' è il razionale dell'utilizzo della analgo-sedazione nei pazienti adulti sottoposti a supporto respiratorio non invasivo (NPPV, CPAP e HFNT)?
2. Quali sono le strategie farmacologiche disponibili per l'analgo-sedazione durante supporto respiratorio non invasivo?
3. Quali sono i parametri da monitorare e il monitoraggio da utilizzare durante analgo-sedazione nei pazienti sottoposti a supporto respiratorio non invasivo?
4. Quali sono i target della analgo-sedazione in funzione degli obiettivi del supporto respiratorio non invasivo (full treatment o palliative treatment)?
5. Quali tecniche e quale monitoraggio sono da favorire in caso di posizione prona nel paziente sottoposto a sedazione procedurale
6. La scelta del tipo di analgo-sedazione può essere influenzata dalla tipologia di insufficienza respiratoria (acuta-de novo, cronica riacutizzata, postoperatoria) che ha richiesto l'utilizzo del§ supporto respiratorio non invasivo?
7. Esistono specificità dell'analgo-sedazione nei pazienti immunodepressi?
8. In quale ambiente (intensivistico e/o non intensivistico) è consigliabile effettuare analgo-sedazione durante supporto respiratorio non invasivo?

20 **Bibliografia**

25 **Allegato 1 - Stringhe di ricerca e PRISMA FLOW**

27 **Allegato 2 - Votazioni item**

30 **Allegato 3 - Votazione statement e razionali**



INTRODUZIONE

Durante supporto respiratorio non invasivo (Non invasive Respiratory Support, NRS) il discomfort del paziente (correlato ad agitazione, ansia, dolore, delirium, sensazione di dispnea e intolleranza alla metodica) può essere causa di fallimento fino al 50% (1-3). Il fallimento del NRS, inteso come la necessità di intubazione endotracheale e ventilazione meccanica invasiva, resta il problema principale soprattutto nei pazienti ipossiemicici.

Lo stato di ansia, stress e dolore del paziente associata ad una non ottimale interazione paziente-ventilatore, interfaccia non idonea e intensa fatica respiratoria possono essere gestite, dopo ottimizzazione del setting ventilatorio e valutazione dell'assenza di altri fattori correlati alla gravità della malattia respiratoria, con una strategia di analgo-sedazione del paziente durante NRS.

Diversi studi (2) hanno dimostrato come l'applicazione di una strategia di analgo-sedazione durante NRS possa ridurre il tasso di delirium, intubazione endotracheale e degenza ospedaliera in diverse categorie di pazienti affetti da insufficienza respiratoria acuta.

Tuttavia, ad oggi, non esistono linee guida nazionali o internazionali che definiscano quali strategie di analgo-sedazione possono essere applicate durante NRS nei pazienti affetti da insufficienza respiratoria ipossiémica o ipercapnica che presentino discomfort associato ad agitazione, ansia, dolore, delirium, sensazione di dispnea e intolleranza alla metodica.

Lo scopo di queste buone pratiche cliniche è quello di valutare sulla base della letteratura scientifica, quali sono i farmaci ad oggi a disposizione per eseguire una strategia di analgo-sedazione durante NRS, quale tipologia di paziente potrebbe beneficiare di analgo-sedazione e quali sono i setting clinici in cui applicare una analgo-sedazione durante NRS.

Gli statements elaborati hanno lo scopo di fornire le basi per la costruzione di un percorso decisionale che determini quale tipologia di paziente e quale condizione clinica possa beneficiare della applicazione di una strategia di analgo-sedazione durante NRS, nonché permettere la scelta del farmaco analgesico e/o sedativo più idoneo per il paziente in quella determinata condizioni clinica e in un determinato setting clinico.

Secondo quanto emerso dal parere del panel è fondamentale conoscere le condizioni cliniche e la tipologia di paziente che potrebbe beneficiare di analgo-sedazione durante NRS, le caratteristiche dei farmaci analgesici e/o sedativi a disposizione, la tipologia di monitoraggio da effettuare durante analgo-sedazione in NRS, il setting clinico in cui avviare una strategia di analgo-sedazione durante NRS.

PANEL



AUTORI

Coordinatori

Giorgia Spinazzola
Cesare Gregoretti

Panel esperti

Luca Cabrini
Giammaria Cammarota
Gilda Cinnella
Giuliano Ferrone
Salvatore Grasso
Salvatore M. Maggiore
Nicolò Petroniti
Savino Spadaro

Metodologo

Andrea Cortegiani

Literature search specialists

Jessica Giuseppina Maugeri
Rachele Simonte

Revisore esterno

Lorenzo Ball
Giorgio Conti
Antonino Giarratano

Lorenzo Ball, Dipartimento di scienze diagnostiche e chirurgiche integrate, Università di Genova;

Luca Cabrini, Dipartimento di biotecnologie e scienze della vita, Università degli studi dell'Insubria;

Gianmaria Cammarota, Anestesia e Rianimazione Generale, AOU di Alessandria;

Gilda Cinnella, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università degli Studi di Foggia;

Giorgio Conti, Unità Operativa Complessa Terapia Intensiva Pediatrica e Trauma Center Pediatrico, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS, Roma;

Andrea Cortegiani, Dipartimento di Discipline di Medicina di Precisione in Area Medica Chirurgica e Critica. Università degli Studi di Palermo. UOC Anestesia Rianimazione e Terapia Intensiva. AOU Policlinico Paolo Giaccone, Palermo;

Giuliano Ferrone, Dipartimento di Anestesia, Rianimazione, Terapie intensive e tossicologia clinica della Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS, Roma;

Antonino Giarratano, Dipartimento di Discipline di Medicina di Precisione in Area Medica Chirurgica e Critica. Università degli Studi di Palermo. UOC Anestesia Rianimazione e Terapia Intensiva. AOU Policlinico Paolo Giaccone, Palermo;

Salvatore Grasso, Anestesia e Terapia Intensiva, Dipartimento di emergenze e trapianti d'organo, Policlinico e Università Aldo Moro, Bari;

Cesare Gregoretti, Dipartimento di chirurgia, oncologia e scienze orali Università di Palermo e Fondazione G. Giglio Cefalù;

Salvatore M. Maggiore, Dipartimento di anestesia, terapia intensiva ed emergenza, Ospedale SS Annunziata Chieti, Università G. D'annunzio Chieti Pescara;

Jessica Giuseppina Maugeri, UOC Anestesia e Rianimazione, ARNAS Garibaldi Catania, PO "Garibaldi Centro", Catania;

Nicolò Patroniti, Anestesia e Terapia Intensiva San Martino di Genova, Dipartimento di Scienze chirurgiche e diagnosi integrate, Università di Genova;

Rachele Simonte, Azienda ospedaliera Santa Maria della Misericordia Perugia. Perugia;

Savino Spadaro, Azienda Ospedaliera Universitaria Ferrara, Dipartimento di medicina translazionale, Università degli studi di Ferrara;

Giorgia Spinazzola, Dipartimento di Anestesia, Rianimazione, Terapie intensive e tossicologia clinica della Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS, Roma.



METODOLOGIA

La metodologia seguita per questo documento è in linea con il corrente Regolamento della Società Italiana di Anestesia Analgesia Rianimazione e Terapia Intensiva (SIAARTI) per i documenti di buone pratiche cliniche con processo di consenso.

La proposta di documento è stata richiesta dal Consiglio Direttivo SIAARTI che ha selezionato gli esperti membri del panel, sulla base di comprovata esperienza clinica e scientifica sull'argomento.

Dopo una riunione iniziale, in cui è stata condivisa la metodologia, le diverse tematiche sono state assegnate ad uno o più membri del panel, sulla base delle rispettive competenze, al fine di:

- 1) valutare la letteratura disponibile;
- 2) produrre statement e razionali a supporto in forma di testo esplicativo. L'elenco complessivo degli statements è stato sottoposto a votazione, secondo metodo, al fine di esprimere il grado di consenso.

Il percorso metodologico del documento è stato delineato da un anestesista rianimatore con expertise in metodologia (Andrea Cortegiani), e si è basato sui principi di revisione della letteratura scientifica, e del metodo Delphi modificato. Nello specifico, la revisione della letteratura è stata condotta da due esperti in materia, con restrizione temporale di 20 anni, su PubMed, utilizzando sia parole MeSH che keywords¹

Sono stati elaborati quattro item, poi discussi ad uno scoping workshop online e sottoposti a votazione per priorità. Sulla base di queste, è stata creata un'apposita strategia di ricerca della letteratura dai search specialist, i quali hanno effettuato il processo di inclusione/esclusione e assegnazione per rilevanza a una o più item di concerto con il panel.

Le tipologie degli articoli inclusi, sono stati: *original articles, narrative reviews, systematic reviews, meta-analysis, position papers, guidelines, experimental studies, randomized controlled trials*. Sono stati esclusi gli articoli non in lingua inglese, i conference proceedings, case report e case series. La search ed il suo reporting sono stati condotti secondo i principi di PRISMA 2020². Sulla base della letteratura e delle proprie competenze, i panelisti hanno stilato gli statement e i razionali, da sottoporre a votazione in cieco da parte dell'intero panel (con esclusione dei search specialist e del metodologo). La metodologia utilizzata ha previsto un massimo di due eventuali round di votazioni online. L'opinione è stata espressa usando una scala Likert, ordinale, secondo il metodo UCLA-RAND. Esso consiste in una votazione anonima su piattaforma online nella quale ogni componente del panel, dopo aver valutato singolarmente e collegialmente la letteratura disponibile, è chiamato ad esprimere un giudizio di appropriatezza (appropriato, non appropriato, incerto), tramite un punteggio da 1 a 9, per ogni questione clinica posta, dove i voti compresi nell'intervallo 1-3 indicano inappropriato, tra 4-6 incertezza e 7-9 giudicano appropriato l'intervento in causa.

La scala Likert è stata suddivisa in 3 sezioni: 1-3 implicava rifiuto/disaccordo ("non appropriato"); 4-6 implicava "incertezza"; 7-9 implicava condivisione/supporto ("appropriatezza")³. Al primo round di votazione, vi era la possibilità di inserire commenti o annotazioni come testo libero.

I criteri per il consenso utilizzati e stabiliti a priori consistevano:

- 1) almeno il 75% dei rispondenti assegnavano uno score nei punteggi 1-3, 4-6, o 7-9, che significava rifiuto o condivisione dello statement, rispettivamente;
- 2) la mediana del punteggio si trovava all'interno dello stesso range.

Il tipo di consenso è stato determinato dal posizionamento della mediana.

È stato necessario eseguire un secondo round per la votazione di n.2 statement che non hanno raggiunto il consenso. I risultati delle votazioni sono stati riportati in forma tabulata.

¹ <https://guides.temple.edu>; <https://www.sheffield.ac.uk/scharr/research/themes/systematic-reviewing#STARR>. (Accessed 15 January, 2023).

² Page M J, McKenzie J E, Bossuyt P M, Boutron I, Hoffmann T C, Mulrow C D et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews BMJ 2021; 372:n71. doi:10.1136/bmj.n71

³ Fitch K, Bernstein SJ, Aguilar MD, Burnand B, LaCalle JR, Lazaro P, et al. (2001) The RAND/UCLA appropriateness method user's manual [Internet]. Available from: http://www.rand.org/pubs/monograph_reports/MR1269.html. (Accessed March 22, 2022).

TABELLA STATEMENT E RAZIONALI

1. QUAL' È IL RAZIONALE DI UTILIZZO E LA TIPOLOGIA DI PAZIENTE CHE PUÒ NECESSITARE DI ANALGO-SEDAZIONE DURANTE SUPPORTO RESPIRATORIO NON INVASIVO (NPPV, CPAP E HFNT)?

Statement 1.1

Durante supporto respiratorio non invasivo (NPPV, CPAP e HFNT), il panel di esperti consiglia il ricorso ad una strategia di analgo-sedazione, nei pazienti adulti affetti da insufficienza respiratoria acuta ipossiémica o ipercapnica di diversa origine in cui vi sia necessità di gestire condizioni di ansia, agitazione, delirium, sensazione di dispnea e intolleranza o dolore. Si consiglia, indipendentemente, dal tipo di NRS applicato uno stretto monitoraggio clinico proporzionale alla tipologia di supporto usato.

Statement 1.2

Si consiglia, altresì, prima di intraprendere una strategia di analgo-sedazione di valutare attentamente l'assenza di altri fattori correlati alla condizione di insufficienza respiratoria (gravità o evolutività) o ad un'inappropriata impostazione del supporto respiratorio non invasivo (Non-invasive Respiratory Support, NRS) che possono essere causa di rischio di fallimento del NRS stesso.

2. QUALI SONO LE STRATEGIE FARMACOLOGICHE DISPONIBILI PER L'ANALGO-SEDAZIONE DURANTE SUPPORTO RESPIRATORIO NON INVASIVO?

Statement 2.1

Il panel di esperti ritiene che sia possibile ricorrere all'analgo-sedazione durante NRS in caso di intolleranza, al fine di ottimizzarne i risultati, nel caso in cui non ci siano chiari segni di peggioramento clinico e/o di mancata risposta al trattamento NRS e non sussistano controindicazioni ai farmaci impiegati. Attualmente non esiste un farmaco e/o un protocollo ideale da poter utilizzare in corso di NRS; tuttavia, la dexmedetomidina potrebbe essere considerata il farmaco di scelta purché si monitorino attentamente i parametri vitali del paziente.

3. QUALI SONO I PARAMETRI DA MONITORARE E IL MONITORAGGIO DA UTILIZZARE DURANTE ANALGO-SEDAZIONE NEI PAZIENTI SOTTOPOSTI A SUPPORTO RESPIRATORIO NON INVASIVO?

Statement 3.1

Per l'analgo-sedazione durante la ventilazione meccanica non invasiva il gruppo di esperti consiglia l'utilizzo di uno stretto monitoraggio cardiorespiratorio e valutazione dello stato di coscienza attraverso scale osservazionali al fine di raggiungere un adeguato piano di sedazione ed evitare l'eccessiva sedazione.

4. QUALI SONO I TARGET DELLA ANALGO-SEDAZIONE IN FUNZIONE DEGLI OBIETTIVI DEL SUPPORTO RESPIRATORIO NON INVASIVO (FULL TREATMENT O PALLIATIVE TREATMENT)?

Statement 4.1

Il target dell'analgo-sedazione in corso di supporto ventilatorio non invasivo secondo il gruppo di esperti è quello di migliorare la tollerabilità e il comfort del paziente nei confronti del NRS sia in corso di trattamento di insufficienza respiratoria acuta sia nell'ambito delle cure palliative e di ottimizzare l'interazione paziente-ventilatore soprattutto nel paziente con insufficienza respiratoria acuta o acuta su cronica.

5. QUALI TECNICHE E QUALE MONITORAGGIO SONO DA FAVORIRE IN CASO DI POSIZIONE PRONA NEL PAZIENTE SOTTOPOSTO A SEDAZIONE PROCEDURALE?

Statement 5.1.

La somministrazione di farmaci analgesici o sedativi in pazienti sottoposti a NRS può essere iniziata in due momenti differenti: all'avvio del trattamento, per migliorare il comfort del paziente e prevenire l'insorgere di



intolleranza allo stesso, oppure nel corso del trattamento come “rescue treatment” all’insorgere di fenomeni di intolleranza e rifiuto a proseguire il NRS

Statement 5.2

In caso di comparsa di intolleranza al trattamento, l’analgo-sedazione può ridurre l’incidenza di intubazione tracheale. Essa, tuttavia, dovrebbe essere utilizzata solo come ultima risorsa dopo aver ricercato le cause del discomfort e aver tentato misure non farmacologiche quali la sostituzione dell’interfaccia, il miglioramento della sincronia con il ventilatore, la riduzione del rumore, l’umidificazione. In nessun caso, tuttavia, l’analgo-sedazione dovrebbe ritardare l’intubazione tracheale, mascherando un discomfort del paziente dovuto a mancata risposta clinica al NRS.

Statement 5.3

Sembra ragionevole proseguire l’analgo-sedazione finché persistono le ragioni per cui è stata prescritta o finché non compaiano eventi negativi (respiratori, emodinamici o di altra natura) legati ad essa. In ogni caso l’analgo-sedazione dovrà essere modulata utilizzando score validati. Gli score più utilizzati in ICU sono Ramsay Sedation Scale, Richmond Agitation Sedation Scale (RASS), Riker Sedation Agitation Scale (SAS). Il livello di sedazione ottimale suggerito durante NRS è quello che corrisponde a un paziente calmo, cooperante e facilmente risvegliabile (Ramsay scale 2-3, RASS -1, SAS 3-4). Il livello di sedazione va misurato a intervalli regolari per tutta la durata del NRS (Tabella 1).

6. LA SCELTA DEL TIPO DI ANALGO-SEDAZIONE PUÒ ESSERE INFLUENZATA DALLA TIPOLOGIA DI INSUFFICIENZA RESPIRATORIA (ACUTA-DE NOVO, CRONICA RIACUTIZZATA, POSTOPERATORIA) CHE HA RICHiesto L’UTILIZZO DEL SUPPORTO RESPIRATORIO NON INVASIVO?

Statement 6.1

La tipologia di insufficienza respiratoria e le ragioni che hanno indotto alla prescrizione del farmaco sono tra i fattori da considerare nella scelta del tipo di analgo-sedazione. In particolare, in caso di insufficienza respiratoria ipercapnica si dovranno evitare farmaci che deprimano l’attività respiratoria; in caso di intolleranza prevalentemente legata al dolore si dovranno privilegiare farmaci con prevalente effetto analgesico; in caso di discomfort su base ansiosa potranno essere più indicati farmaci in grado di produrre una sedazione leggera/ ansiolisi.

7. ESISTONO SPECIFICITÀ DELL’ANALGO-SEDAZIONE NEI PAZIENTI IMMUNODEPRESSI?

Statement 7.1

Non esistono in letteratura dati che indichino l’esistenza di specificità dell’analgo-sedazione, sia in termini di indicazioni, tecniche farmacologiche, targets e necessità di monitoraggio, nei pazienti immunodepressi. In assenza di evidenze specifiche, il panel ritiene che i suggerimenti espressi sull’uso dell’analgo-sedazione nel NRS in altre cause di ARF siano valide e applicabili anche nei pazienti immunodepressi.

Statement 7.2

Come per altre indicazioni al NRS, il panel di esperti ritiene che sia importante anche nei pazienti immunodepressi evitare di ritardare l’intubazione tracheale. Si ricorda che l’intubazione tracheale rimane una manovra non procrastinabile anche nel paziente immunodepresso che non risponde al NRS.

5. IN QUALE AMBIENTE (INTENSIVISTICO E/O NON INTENSIVISTICO) È CONSIGLIABILE EFFETTUARE ANALGO-SEDAZIONE DURANTE SUPPORTO RESPIRATORIO NON INVASIVO?

Statement 8.1

Il panel di esperti consiglia di tenere in considerazione il livello di intensità di monitoraggio e di cura del reparto, l’esperienza del personale e le caratteristiche cliniche del paziente nello stabilire la strategia di sedazione in corso di supporto respiratorio non invasivo.

STATEMENTS E RAZIONALI

1. Qual è il razionale di utilizzo e la tipologia di paziente che può necessitare di analgo-sedazione durante supporto respiratorio non invasivo (NPPV, CPAP e HFNT)?

STATEMENT 1.1

Durante supporto respiratorio non invasivo (Non invasive Positive Pressure Ventilation, NPPV; Continuous Positive Airway Pressure, CPAP; High Flow Nasal Therapy, HFNT), il panel di esperti consiglia il ricorso ad una strategia di analgo-sedazione, nei pazienti adulti affetti da insufficienza respiratoria acuta ipossiémica o ipercapnica di diversa origine in cui vi sia necessità di gestire condizioni di ansia, agitazione, delirium, sensazione di dispnea e intolleranza o dolore. Si consiglia, indipendentemente, dal tipo di supporto respiratorio non invasivo (Non-invasive Respiratory Support, NRS) applicato uno stretto monitoraggio clinico proporzionale alla tipologia di supporto usato.

STATEMENT 1.2

Si consiglia, altresì, prima di intraprendere una strategia di analgo-sedazione di valutare attentamente l'assenza di altri fattori correlati alla condizione di insufficienza respiratoria (gravità o evolutività) o ad un'inappropriata impostazione del supporto respiratorio non invasivo che possono essere causa di rischio di fallimento del NRS stesso.

Il fallimento del NRS, intenso come la necessità di intubazione endotracheale e ventilazione meccanica invasiva, resta il problema principale del trattamento dei pazienti in NRS ^{[1][2][3]}. Il NRS è gravato ancora da un alto tasso di fallimento (fino al 40 %, soprattutto nei pazienti ipossiémici), dovuto a una bassa tolleranza correlata ad agitazione, ansia, dolore, delirium, sensazione di dispnea e intolleranza alla metodica.

La review e metanalisi di Yang e coll. ^[2], ha dimostrato come l'applicazione di una strategia di analgo-sedazione durante NRS possa ridurre il tasso di delirium, intubazione endotracheale e degenza ospedaliera in diverse categorie di pazienti affetti da insufficienza respiratoria acuta (Acute Respiratory Failure, ARF).

Gli effetti farmacologici dei sedativi e/o analgesici, applicati durante NRS, possono spiegare i risultati di questo studio. Infatti, tali farmaci hanno la potenzialità di agire sullo stato di ansia, sulla riduzione della dispnea e la percezione del dolore, cause principali del fallimento del NRS. L'analgo-sedazione può essere in grado di garantire ai pazienti uno stato di riposo ottimale, la riduzione dello stress metabolico con successiva riduzione del consumo di ossigeno e carico metabolico degli organi ^[2].

La scarsa accettazione del NRS è multifattoriale, e il decidere di intraprendere una strategia di analgo-sedazione dovrebbe avvenire dopo aver valutato tutti i fattori non farmacologici (incluso l'evolutività della patologia respiratoria acuta e il setting del supporto respiratorio non invasivo) che possono influenzare l'outcome del paziente.

L'obiettivo dell'analgo-sedazione in NRS, quindi, dovrebbe prevedere il raggiungimento di analgesia, comfort, riduzione della dispnea (in termini di drive e frequenza respiratoria), mantenimento del ritmo sonno-veglia, dell'omeostasi metabolica e attenuazione della risposta immunitaria allo stress, oltre a stabilità emodinamica e possibile progressiva riduzione della necessità del supporto respiratorio non invasivo stesso ^[1].

Come detto in precedenza, una categoria di pazienti che potrebbe beneficiare dell'analgo-sedazione in NRS è quella dei pazienti dispnoici-ansiosi. Infatti, come descritto dall'American Thoracic Society, è possibile stratificare la dispnea in base alla sua neurofisiopatologia ^{[4][5]}. Diversi studi hanno dimostrato che esiste una componente affettiva della dispnea che può essere differenziata dalla dimensione sensoriale e che potrebbe essere suscettibile di manipolazione indipendente ^{[6][7][8][9]}, soprattutto andando a identificare e valutare la componente ansiosa della dispnea. Pertanto, l'utilizzo di una strategia di analgo-sedazione potrebbe essere considerato in quelle situazioni in cui il NRS sia chiaramente indicato, e in cui un'attenta valutazione medica porti ad identificare l'ansia, la dispnea con un'elevata dimensione affettiva o il delirium come ostacoli al successo della sua attuazione.



Nella categoria dei pazienti ipossiemicici, uno dei parametri da monitorizzare attentamente è il volume corrente espirato. Infatti, è stato dimostrato che durante NRS volumi correnti al di sopra dei 9.5 ml/kg del peso corporeo ideale sono un indice di fallimento della metodica ^[10]. In quest'ottica l'analgo-sedazione con farmaci che agiscono sul drive e/o sul timing respiratorio, potrebbe avere un ruolo cruciale nell'ottimizzare il NRS in questa categoria di pazienti ^[11].

Nei pazienti con trauma toracico contusivo, il NRS è efficace nel ridurre il tasso di intubazione e l'incidenza di polmoniti^[12]. Tuttavia, in questa categoria di pazienti il comfort respiratorio e il controllo del dolore, dell'agitazione e dell'ansia sono un prerequisito fondamentale per ridurre l'incidenza del fallimento del NRS. In questo contesto, l'utilizzo della dexmedetomidina associato agli oppioidi si è dimostrato estremamente vantaggioso. La dexmedetomidina, pur non avendo effetti sul drive e sul timing respiratorio, ha infatti effetti sulla tolleranza al NRS e riduce il discomfort respiratorio, permettendo di trattare più a lungo i pazienti traumatizzati con NRS. Gli oppioidi, associati anche ad un approccio multimodale con altre categorie di farmaci (ad es. FANS e paracetamolo), sono utilizzati per il controllo del dolore ^[13]. Si ricorda che il dolore deve essere comunque trattato a prescindere dall'adattamento al NRS.

Nello studio REDNRSI, condotto nei pazienti post cardiocirurgici a rischio di sviluppare insufficienza respiratoria, sono stati messi a confronto la dexmedetomidina e il remifentanil. La dexmedetomidina è stata estremamente efficace nella prevenzione del delirium e nel migliorare il comfort durante NRS; il remifentanil si è dimostrato più attivo nel controllo del dolore post-operatorio e nel ridurre la frequenza respiratoria. L'effetto finale dei due farmaci messi a confronto in questo particolare setting di pazienti si è dimostrato sovrapponibile in termini di miglioramento della tolleranza al NRS^[14].

In conclusione, il panel di esperti ritiene che una strategia farmacologica di analgo-sedazione vada presa in considerazione in pazienti affetti da insufficienza respiratoria acuta ipossiémica e ipercapnica di diversa origine, che durante NRS presentino le condizioni sopracitate e l'assenza di altri fattori correlati alla gravità della malattia respiratoria e /o al non appropriato setting del NRS, che potrebbero essere causa di fallimento della metodica stessa.

2 Quali sono le strategie farmacologiche disponibili per l'analgo-sedazione durante supporto respiratorio non invasivo?

STATEMENT 2.1

Il panel di esperti ritiene che sia possibile ricorrere all'analgo-sedazione durante NRS in caso di intolleranza, al fine di ottimizzarne i risultati, nel caso in cui non ci siano chiari segni di peggioramento clinico e/o di mancata risposta al trattamento NRS e non sussistano controindicazioni ai farmaci impiegati. Attualmente non esiste un farmaco e/o un protocollo ideale da poter utilizzare in corso di NRS; tuttavia, la dexmedetomidina potrebbe essere considerata il farmaco di scelta purché si monitorino attentamente i parametri vitali del paziente.

L'intolleranza in corso di NRS è multifattoriale ^[1] e la decisione di ricorrere alla sedazione deve essere presa in considerazione dopo un'attenta valutazione di quali siano le cause di intolleranza, soprattutto nel caso di fattori modificabili.

La scelta del farmaco da utilizzare dovrebbe essere effettuata in base alla causa che determina intolleranza al NRS; inoltre, la scelta deve basarsi sulle caratteristiche farmacologiche e sugli effetti clinici, nonché sulla situazione clinica e sulle esigenze specifiche di ciascun paziente ^[1].

L'utilizzo dei farmaci dovrebbe essere effettuato sotto monitoraggio continuo da personale esperto, utilizzando le dosi minime necessarie per ottenere la tolleranza al NRS, evitando di incorrere in eventi avversi. Inoltre, in alcuni casi la sedazione potrebbe essere causa di "intubation delay", soprattutto nel paziente ipossiémico "de novo"^[15].

Volendo analizzare i processi fisiopatologici che spesso portano al fallimento del NRS, almeno tre aspetti potrebbero essere influenzati in base alla scelta dei farmaci utilizzati: la pervietà delle vie aeree superiori, la depressione respiratoria e la dimensione affettiva della dispnea ^[1].

Negli ultimi anni diversi autori hanno dimostrato l'efficacia della dexmedetomidina, anche se non ci sono evidenze certe ^[16] nel ridurre l'incidenza di delirium e di intubazione tracheale, nell'abbreviare i tempi di degenza in terapia intensiva e in ospedale ^{[17][18]}.

La dexmedetomidina è un agonista α_2 altamente selettivo con effetti sedativi e ipnotici agendo sui recettori α_2 nel locus coeruleus e attivando le vie endogene di promozione del sonno, consentendo ai pazienti di mantenere lo stato di sonno non-REM ^{[19][20]}.

Caratteristica peculiare della dexmedetomidina è quella di non determinare depressione respiratoria e di permettere al paziente di essere facilmente risvegliabile. Inoltre, la dexmedetomidina ha una serie di caratteristiche estremamente vantaggiose: ha effetti ansiolitici, riduce lo stress, garantisce buona analgesia, inibisce la secrezione delle ghiandole salivari e ha effetti diuretici ^{[20][21]}.

La dexmedetomidina ha anche un effetto protettivo polmonare, agendo sul meccanismo contrattile dei vasi polmonari (modificando la concentrazione delle catecolamine come epinefrina e noraepinefrina con meccanismo dose dipendente), sul danno vascolare polmonare da ischemia-riperfusion e sul rilascio di fattori infiammatori ^[22]. Tra i principali effetti collaterali relati alla sua infusione sono stati descritti la bradicardia e l'ipotensione; tuttavia, evitando di somministrare un bolo iniziale spesso questi eventi, soprattutto nelle forme più gravi, sono estremamente rari ^[23].

Il propofol è un altro farmaco ampiamente utilizzato durante NRS; tuttavia, bisogna porre particolare attenzione al suo utilizzo in virtù dei suoi potenziali effetti negativi sul drive respiratorio e sulle vie aeree superiori.

Tramite lo studio dell'attività elettrica del diaframma (EAdi), si è dimostrato infatti che il propofol ha impatto negativo sul drive respiratorio e riduce lo sforzo inspiratorio ^[24].

Inoltre, in maniera dose/concentrazione dipendente il propofol aumenta la collassabilità delle vie aeree superiori.

Per ridurre gli effetti negativi spesso correlati all'accumulo da infusione è preferibile ricorrere alla Target Controlled Infusion (TCI). La TCI è un metodo di somministrazione degli anestetici basato su un protocollo farmacocinetico assistito da un calcolo matematico computerizzato della concentrazione del farmaco. Questa tecnica consente un aggiustamento rapido e preciso della concentrazione di propofol in base alla risposta clinica del paziente ^[25].



Gli oppioidi non deprimono il drive respiratorio, ma hanno effetto sul timing respiratorio. Hanno effetto sedativo e analgesico, possono essere i farmaci di prima scelta nel caso in cui l'obiettivo principale sia il controllo del dolore ^[26] ^[27]. Inoltre, determinano una diminuzione della percezione della dispnea con una conseguente riduzione della frequenza respiratoria e un miglioramento del disagio, aumentando così l'accettazione del NRS ^[28].

Tra i principali effetti collaterali correlati all'infusione di oppioidi vi sono le alterazioni emodinamiche e la diminuzione del calibro delle vie aeree superiori.

Tra i farmaci oppioidi in commercio il remifentanil ha una serie di caratteristiche farmacocinetiche peculiari; il suo metabolismo non è influenzato da disfunzioni epatiche o renali e l'emivita di eliminazione è inferiore a 10 minuti, indipendentemente dalla durata dell'infusione ^[29].

Queste caratteristiche rendono il remifentanil facile da titolare e consentono la somministrazione di oppiacei con minori preoccupazioni di accumulo e di recupero imprevedibile e/o ritardato. Tuttavia, si ricorda di utilizzare un accesso venoso dedicato per evitare boli endovenosi del farmaco.

Le benzodiazepine, come il midazolam, dovrebbero essere evitate durante NRS, poiché si accumulano facilmente, aumentano il rischio di delirium, provocano collasso delle vie aeree superiori e spesso depressione respiratoria ^[30,31].

La ketamina, solitamente, non provoca depressione respiratoria alle dosi utilizzate per fornire analgesia o sedazione procedurale; diminuisce le resistenze e l'iperreattività delle vie aeree, migliora la compliance dinamica e preserva i volumi polmonari mantenendo i riflessi protettivi delle vie aeree superiori ^[32,33].

La ketamina, tuttavia, può provocare ipersalivazione, broncorrea e delirium. A causa dei suoi effetti stimolanti indiretti sul sistema nervoso simpatico, sarebbe meglio evitare la ketamina nei pazienti con insufficienza cardiaca scompensata. L'effetto analgo-sedativo della ketamina a basso dosaggio, soprattutto nella formula levogira, potrebbe essere utile nei pazienti sottoposti a NRS con dolore e ansia. Tuttavia, la sua somministrazione è troppo difficile da titolare per evitare i suoi tipici effetti avversi.

Dati recenti indicano che meno del 20% dei pazienti sottoposti a ventilazione non invasiva ricevono farmaci sedativi o analgesici ^[30]. Quando questi farmaci sono utilizzati da soli non sembrano esserci effetti sull'outcome (fallimento della ventilazione non invasiva o mortalità in Terapia Intensiva). Tuttavia, l'uso contemporaneo di farmaci sedativi e ^[30] analgesici si associa ad un aumentato rischio di fallimento della ventilazione non invasiva.

In conclusione, il panel ritiene che sia possibile ricorrere alla sedazione farmacologica possibilmente con un singolo farmaco, per migliorare la tolleranza del paziente durante NRS. L'analgo-sedazione può facilitare la ventilazione, riducendo l'ansia, favorendo il sonno e modulando le risposte fisiologiche allo stress e può quindi rappresentare un'opzione percorribile per aumentare le probabilità di successo durante NRS in casi specifici.

3 Quali sono i parametri da monitorare e il monitoraggio da utilizzare durante analgo-sedazione nei pazienti sottoposti a supporto respiratorio non invasivo?

STATEMENT 3.1

Per l'analgo-sedazione durante la ventilazione meccanica non invasiva il gruppo di esperti consiglia l'utilizzo di uno stretto monitoraggio cardiorespiratorio e valutazione dello stato di coscienza attraverso scale osservazionali al fine di raggiungere un adeguato piano di sedazione ed evitare l'eccessiva sedazione.

Il NRS è una modalità di ventilazione che negli ultimi decenni ha preso sempre più piede nel trattamento dell'insufficienza respiratoria acuta al fine di ridurre il più possibile la necessità d'intubazione orotracheale (IOT) e tutte le complicazioni ad essa associate. Tuttavia, in alcuni pazienti il NRS fallisce a causa di agitazione o discomfort del paziente principalmente per intolleranza nei confronti dell'interfaccia (casco, maschera oro-nasale, e maschera full face)^[1] ma anche per una non ottimale interazione paziente-ventilatore. Dalle prime analisi, effettuate su pazienti intubati e ventilati meccanicamente in Pressure Support Ventilation (PSV), è stato evidenziato come la maggior parte delle asincronie avvengano sia durante la fase inspiratoria che espiratoria, determinate da un ciclaggio ritardato o prematuro dell'assistenza respiratoria meccanica, legato ai diversi setting del ventilatore meccanico (quali trigger inspiratorio, trigger espiratorio e rapidità della rampa di pressurizzazione)^[34]. Come detto precedentemente, nei pazienti ipossiemicici uno dei parametri da monitorizzare attentamente è il volume corrente espirato. Infatti, volumi correnti al di sopra dei 9.5 ml/kg del peso corporeo ideale sono un indice di fallimento della metodica.^[35] Le interfacce per NRS hanno caratteristiche meccaniche intrinseche differenti. Il casco, rispetto alla maschera facciale, è associato a maggiore incidenza di asincronie perché il maggior volume interno e l'elevata compliance del materiale morbido di cui è composto causano un ritardo nel trigger inspiratorio e/o una più lenta pressurizzazione. I primi studi hanno evidenziato che, agendo sui parametri che regolano il timing inspiratorio ed espiratorio, si potesse migliorare la sincronia paziente-ventilatore. In particolare, Costa et al.^[34] hanno confermato che l'utilizzo di una velocità di pressurizzazione (rampa) e di un trigger di flusso più rapido, ovvero impostato a percentuale di picco di flusso più elevata, determini minor lavoro inspiratorio e riduca le asincronie, in particolare quando il paziente presenta una frequenza respiratoria elevata. Oltre all'ottimizzazione dei parametri della ventilazione, per ottenere un buon adattamento del paziente durante NRS è necessaria anche un'adeguata strategia di analgo-sedazione in modo da ottimizzare la collaborazione del paziente, il drive e timing respiratorio. Nonostante non vi siano tuttora evidenze che indichino la migliore strategia farmacologica, è opinione comune che sia importante titolare il dosaggio dei farmaci fino ad ottenere l'effetto desiderato al fine di evitare una sedazione eccessiva con possibili effetti collaterali come la depressione respiratoria (maggior rischio di ipercapnia associata ad assenza dello sforzo respiratorio del paziente, bradipnea, soprattutto in caso di sedazione in continuo)^[36], ipotensione, bradicardia e soprattutto delirium⁴ nel caso di utilizzo di benzodiazepine. Durante la sedazione in corso di NRS, soprattutto se vengono utilizzati farmaci in infusione continua, un monitoraggio intensivo diviene obbligatorio^[37], in particolare dei seguenti parametri:

- frequenza cardiaca, pressione arteriosa attraverso Telemetria ECG e pressione arteriosa invasiva o non invasiva (impostata almeno ogni 15 min max);
- Dinamica respiratoria, in particolare la frequenza respiratoria e l'eventuale utilizzo dei muscoli accessori;
- Monitoraggio delle curve d'onda del ventilatore (pressione, flusso)
- Monitoraggio del volume corrente espiratorio nei pazienti ipossiemicici (quando effettuabile).
- Scambi gassosi attraverso l'emogasanalisi arteriosa;
- Livello di coscienza attraverso scale osservazionali come la RASS (Richmond Agitation Sedation Scale) o la OAA/S (Observer's assessment of alertness/sedation scale).
- Indici di fallimento della metodica del NRS (Rox index e HACOR SCORE)^[38-40]

Proprio per questo motivo, l'utilizzo combinato di NRS e sedazione dovrebbe essere riservato ai reparti di terapia intensiva-area critica dove sono presenti attrezzature e personale specializzato^[37].



4 Quali sono i target della analgo-sedazione in funzione degli obiettivi del supporto respiratorio non invasivo (full treatment o palliative treatment)?

STATEMENT 4.1

Il target dell'analgo-sedazione in corso di supporto ventilatorio non invasivo secondo il gruppo di esperti è quello di migliorare la tollerabilità e il comfort del paziente nei confronti del NRS sia in corso di trattamento di insufficienza respiratoria acuta sia nell'ambito delle cure palliative e di ottimizzare l'interazione paziente-ventilatore soprattutto nel paziente con insufficienza respiratoria acuta o acuta su cronica.

L'analgo-sedazione ha lo scopo di aumentare la tollerabilità e il comfort dei pazienti durante NRS, soprattutto se come interfaccia viene utilizzata la maschera full face o la oro-nasale, perché, rispetto al casco, queste potrebbero generare una maggiore sensazione di costrizione, soffocamento, e quindi agitazione^[1]. Il target ideale sarebbe avere un paziente vigile, cosciente e responsivo allo stimolo verbale^[41]. I farmaci che permettono di raggiungere tale scopo minimizzando gli effetti collaterali sono ancora in studio. Tuttavia, Dexdemetomidina^[37], Remifentanil^[29] e Propofol in pompa TCI (Target Controlled Infusion)^[42] sembrano dare i risultati più promettenti. Tra i vari farmaci disponibili, uno dei più promettenti è il Remifentanil poiché possiede un profilo farmacologico ideale, data la sua brevissima emivita, scarso accumulo e metabolismo organo-indipendente. I primi risultati, infatti, hanno dimostrato come il Remifentanil, se utilizzato a basso dosaggio, abbia buoni effetti sedativi con minima alterazione del drive respiratorio e degli scambi respiratori. A dosaggi elevati, tuttavia, si può avere progressiva inibizione dell'attività respiratoria spontanea fino all'apnea^[27].

Alcuni studi, infatti, evidenziano come nei pazienti agitati in trattamento con NRS per insufficienza respiratoria acuta si sia ottenuto un miglioramento degli scambi gassosi (diminuzione della PaCO₂ e aumento del PaO₂/FiO₂ ratio)^[29, 42]; probabilmente questo è dovuto a un maggior comfort del paziente con minor dissincronia paziente ventilatore. Tuttavia, non vi è ancora certezza che un'analgo-sedazione, seppur adeguata, aumenti il successo della NRS, poiché gli studi a riguardo, anche se con risultati incoraggianti, sono ancora pochi^[29, 42-44].

Il NRS non viene utilizzata solo per il trattamento dell'insufficienza respiratoria acuta, ma sta trovando spazio anche nell'ambito delle cure palliative con lo scopo di migliorare i sintomi respiratori come la dispnea e la sensazione di mancanza d'aria, molto comuni nei pazienti a fine vita. Il ruolo della sedazione, in questo caso, è sia quello di ottenere un controllo dei sintomi^[42-44], sia migliorare la tollerabilità del NRS, con l'obiettivo di aumentare il comfort del paziente. Tuttavia, nonostante le linee guida internazionali supportino l'interruzione di qualsiasi trattamento che possa prolungare inutilmente la sofferenza del paziente, non vi è unanimità sul quando sospendere oppure no la NPPV, come dimostrato da un recente studio francese^[45], dove è stata chiesta l'opinione di pneumologi e palliativisti sull'argomento. Gli pneumologi, infatti, ritengono il NRS un trattamento di supporto vitale che, utilizzando la sedazione, possa ridurre l'eventuale discomfort associato. I palliativisti, invece, sostengono che il comfort del paziente nel fine vita ha la priorità rispetto alla terapia respiratoria. Per questo motivo, la scelta di interrompere il NRS, nel fine vita, dipende molto dal background clinico ma anche da motivazioni etiche, legali e interpersonali.

5 Quando iniziare la analgo-sedazione nei pazienti sottoposti a supporto respiratorio non invasivo? Come e quando terminarla?

STATEMENT 5.1

La somministrazione di farmaci analgesici e/o sedativi in pazienti sottoposti a NRS può essere iniziata in due momenti differenti: all'avvio del trattamento, per migliorare il comfort del paziente e prevenire l'insorgere di intolleranza allo stesso, oppure nel corso del trattamento come "rescue treatment" all'insorgere di fenomeni di intolleranza e rifiuto a proseguire il NRS

STATEMENT 5.2

In caso di comparsa di intolleranza al trattamento, l'analgo-sedazione può ridurre l'incidenza di intubazione tracheale. Essa, tuttavia, dovrebbe essere utilizzata solo come ultima risorsa dopo aver ricercato le cause del discomfort e aver tentato misure non farmacologiche quali la sostituzione dell'interfaccia, il miglioramento della sincronia con il ventilatore, la riduzione del rumore, l'umidificazione. In nessun caso, tuttavia, l'analgo-sedazione dovrebbe ritardare l'intubazione tracheale, mascherando un discomfort del paziente dovuto a mancata risposta clinica al NRS.

STATEMENT 5.3

Sembra ragionevole proseguire l'analgo-sedazione finché persistono le ragioni per cui è stata prescritta o finché non compaiano eventi negativi (respiratori, emodinamici o di altra natura) legati ad essa. In ogni caso l'analgo-sedazione dovrà essere modulata utilizzando score validati. Gli score più utilizzati in ICU sono Ramsay Sedation Scale, Richmond Agitation Sedation Scale (RASS), Riker Sedation Agitation Scale (SAS). Il livello di sedazione ottimale suggerito durante NRS è quello che corrisponde a un paziente calmo, cooperante e facilmente risvegliabile (Ramsay scale 2-3, RASS -1, SAS 3-4). Il livello di sedazione va misurato a intervalli regolari per tutta la durata del NRS (*Tabella 1*).

Un numero elevato di pazienti trattati con NRS può presentare discomfort, claustrofobia, dolore da pressione dell'interfaccia o da aumento dell'escursione respiratoria e altri disturbi, con un'incidenza che può arrivare al 50%^[46]. L'inizio di un'analgo-sedazione può essere considerato qualora tali disturbi insorgano e pongano a rischio la prosecuzione del trattamento: è questa l'indicazione più indagata in letteratura^[1,2,30,41,42,45 47-54]. Il grado di discomfort del paziente può essere valutato mediante uno score di intolleranza^[55], che valuta quanto il paziente è in grado di tollerare interfaccia (score 1) o se cerca di strapparsela (score 4).

L'analgo-sedazione può anche essere iniziata già all'avvio del NRS, per cercare di ridurre l'incidenza di queste complicanze e favorire la tolleranza del trattamento in specifiche tipologie di pazienti come i post cardiocirurgici [54] pazienti con trauma toracico^[12], e/o per tempi più lunghi, specie in condizioni particolari quali la posizione prona in Covid 19^[56-58]; in un singolo studio l'uso di sedativi intendeva promuovere il sonno, la cui frammentazione NRS-correlata può essere causa di rifiuto del trattamento^[59].

Tuttavia, i farmaci analgo-sedativi devono essere iniziati quando non sia stato possibile migliorare la tolleranza del paziente al supporto respiratorio rimuovendo le cause del discomfort: in particolare ciò può richiedere la sostituzione o la rotazione di differenti interfacce, l'umidificazione, la riduzione del rumore, la riduzione delle perdite aeree, la modificazione dei parametri respiratori, il miglioramento della sincronia con il ventilatore, la motivazione del paziente, e altre misure analoghe^[1,37,47]. Più importante, occorre ricordare che il discomfort del paziente può essere dovuto all'inefficacia della NRS nel trattare l'insufficienza respiratoria acuta sottostante: in tali circostanze, quando si verifichi un peggioramento degli scambi con aumento della frequenza respiratoria e del lavoro respiratorio e il paziente non tollera la maschera, il corretto intervento consiste (se considerato appropriato per lo specifico paziente) nell'intubazione tracheale e successiva ventilazione invasiva, decisione che non deve essere ritardata da un approccio farmacologico all'intolleranza del paziente disпноico^[1,37,47]. La revisione sistematica effettuata per il presente studio non ha individuato



né studi clinici né altre forme di pubblicazioni (expert opinion o review narrative) che abbiano affrontato le modalità di prosecuzione e sospensione dell'analgo-sedazione in corso di NRS. In analogia con quanto previsto dalle più recenti linee guida sulla sedazione^[55], sembra ragionevole proseguire l'analgo-sedazione finché persistono le ragioni per cui è stata prescritta o finché non compaiano eventi negativi (respiratori o di altra natura) legati ad essa.

In una recente meta-analisi basata su 14 RCT, l'utilizzo di analgo-sedazione è risultato in grado di ridurre l'incidenza di intubazione tracheale in pazienti sottoposti a NRS. In ogni caso l'analgo-sedazione dovrà essere modulata considerando l'evoluzione favorevole o meno dell'insufficienza respiratoria e del trattamento con NRS e utilizzando score validati. Molti dati in letteratura indicano che gli score di valutazione strutturata della sedazione e dell'agitazione sono ancora sottoutilizzati, nonostante il loro uso routinario sia fortemente raccomandato dalla linea guida sulla sedazione in terapia intensiva. Il razionale è che gli score consentono di stratificare i pazienti in modo uniforme, di applicare in modo standardizzato i protocolli di sedazione e titolare il dosaggio di farmaci sedativi e analgesici nel tempo. Gli score più utilizzati in ICU sono Ramsay Sedation Scale, Richmond Agitation Sedation Scale (RASS), Riker Sedation Agitation Scale (SAS) (vedi Tabella 1). Il livello di sedazione ottimale suggerito durante NRS è quello che corrisponde a un paziente calmo, cooperante e facilmente risvegliabile (Ramsay scale da 2 a 3, RASS da 0 a -1, SAS da 3 a 4). Il livello di sedazione va misurato a intervalli regolari per tutta la durata della NRS.

TABELLA 1: SCORE DI SEDAZIONE IN ICU

RAMSAY SEDATION SCALE

PUNTEGGIO CLINICO	CARATTERISTICHE DEL PAZIENTE
1	Sveglio; agitato o irrequieto o entrambi
2	Sveglio; collaborativo, orientato e tranquillo
3	Sveglio, ma risponde solo ai comandi
4	Addormentato; risposta immediata alla stimolazione glabellare leggera o a un forte stimolo uditivo
5	Addormentato; risposta lenta a colpetti glabellari leggeri o a forti stimoli uditivi
6	Addormentato; nessuna risposta allo stimolo glabellare o a forti stimoli uditivi

RICHMOND AGITATION SEDATION SCALE (RASS)

PUNTEGGIO CLINICO	CARATTERISTICHE DEL PAZIENTE
+4	Combattivo
+3	Molto agitato
+2	Agitato
+1	Irrequieto
0	Sveglio e tranquillo
-1	Soporoso
-2	Lievemente sedato
-3	Moderatamente sedato
-4	Sedazione profonda
-5	Non risvegliabile

RIKER SEDATION AGITATION SCALE (SAS)

PUNTEGGIO CLINICO	CARATTERISTICHE DEL PAZIENTE
7	Agitazione pericolosa
6	Molto agitato
5	Agitato
4	Calmo e collaborativo
3	Sedato
2	Molto sedato
1	Ineccitabile

6 La scelta del tipo di analgo-sedazione può essere influenzata dalla tipologia di insufficienza respiratoria (acuta-de novo, cronica riacutizzata, postoperatoria) che ha richiesto l'utilizzo del supporto respiratorio non invasivo?

STATEMENT 6.1

La tipologia di insufficienza respiratoria e le ragioni che hanno indotto alla prescrizione del farmaco sono tra i fattori da considerare nella scelta del tipo di analgo-sedazione. In particolare, in caso di insufficienza respiratoria ipercapnica si dovranno evitare farmaci che deprimano l'attività respiratoria; in caso di intolleranza prevalentemente legata al dolore si dovranno privilegiare farmaci con prevalente effetto analgesico; in caso di discomfort su base ansiosa potranno essere più indicati farmaci in grado di produrre una sedazione leggera/ ansiolisi.

Sebbene non siano presenti studi che abbiano affrontato questo aspetto, la tipologia di insufficienza respiratoria e le ragioni che hanno indotto alla prescrizione della NRS sono certamente tra i fattori da considerare con attenzione nella scelta del tipo di analgo-sedazione, in relazione alle proprietà delle differenti categorie di farmaci ed ai loro effetti positivi e negativi. La maggior parte dei lavori pubblicati riguarda pazienti con Broncopneupatia Cronica Ostruttiva (BPCO) e insufficienza respiratoria ipossiémica con PaO_2/FiO_2 ratio > 150 . Pochi dati, anche se incoraggianti, sono disponibili sull'uso dell'analgo-sedazione per facilitare il ritmo sonno-veglia, prevalentemente in pazienti cardiologici. In particolare, in caso di insufficienza respiratoria ipercapnica si dovranno possibilmente evitare farmaci che deprimano l'attività respiratoria; in caso di intolleranza prevalentemente legata al dolore (da interfaccia, o postchirurgico esacerbato dal NRS) si dovranno privilegiare farmaci con prevalente effetto analgesico; in caso di discomfort su base ansiosa o aspecifico, potranno essere più indicati farmaci in grado di produrre una sedazione leggera.



7 Esistono specificità dell'analgo-sedazione nei pazienti immunodepressi?

STATEMENT 7.1

Non esistono in letteratura dati che indichino l'esistenza di specificità dell'analgo-sedazione, sia in termini di indicazioni, tecniche farmacologiche, targets e necessità di monitoraggio, nei pazienti immunodepressi. In assenza di evidenze specifiche, il panel ritiene che i suggerimenti espressi sull'uso dell'analgo-sedazione nel NRS in altre cause di ARF siano valide e applicabili anche nei pazienti immunodepressi.

STATEMENT 7.2

Come per altre indicazioni al NRS, il panel di esperti ritiene che sia importante anche nei pazienti immunodepressi evitare di ritardare l'intubazione tracheale. Si ricorda che l'intubazione tracheale rimane una manovra non procrastinabile anche nel paziente immunodepresso che non risponde al NRS.

Non esistono studi che abbiano indagato in modo specifico l'uso dell'analgo-sedazione nei pazienti immunodepressi. Inoltre, gli studi randomizzati controllati e osservazionali sull'uso del supporto respiratorio non invasivo (NPPV, CPAP e HFNT) nella popolazione di pazienti immunodepressi non riportano né specifiche indicazioni all'uso dell'analgo-sedazione nei protocolli di trattamento, né dati relativi all'incidenza al ricorso di analgo-sedazione tra gli outcomes [41, 60-62]. Di conseguenza, anche le metanalisi che hanno indagato l'uso dell'analgo-sedazione nel NRS non includono pazienti immunodepressi. [2, 63]

Il panel di esperti ritiene che, in assenza di dati specifici, le informazioni ricavabili dalla letteratura sull'utilizzo dell'analgo-sedazione nel supporto respiratorio non invasivo nei pazienti immunocompetenti sia applicabile anche nei pazienti immunodepressi.

I primi studi randomizzati controllati all'inizio degli anni 2000 [41,60] evidenziarono una riduzione di mortalità nei pazienti immunodepressi nei quali l'utilizzo del NRS era in grado di evitare l'intubazione. Tuttavia, la mortalità nei pazienti immunodepressi che necessitano l'intubazione è andata riducendosi negli anni [64] [61] e studi randomizzati più recenti hanno fallito nel dimostrare una efficacia del NRS nel ridurre la mortalità nei pazienti immunodepressi [62,65]. Inoltre, diversi studi hanno evidenziato un aumento di mortalità associata ad intubazione ritardata [66-70]. Per queste ragioni, il panel di esperti consiglia di porre attenzione nell'uso dell'analgo-sedazione nei pazienti immunodepressi, ed evitare, a fronte dei rischi associati all'intubazione endotracheale, di ritardare il ricorso all'intubazione.

8 In quale ambiente (intensivistico e/o non intensivistico) è consigliabile effettuare analgo-sedazione durante supporto respiratorio non invasivo?

STATEMENT 8.1

Il panel di esperti consiglia di tenere in considerazione il livello di intensità di monitoraggio e di cura del reparto, l'esperienza del personale e le caratteristiche cliniche del paziente nello stabilire la strategia di sedazione in corso di supporto respiratorio non invasivo.

Il NRS viene sempre più applicato fuori dall'unità di terapia intensiva (UTI) per la gestione delle prime fasi dell'insufficienza respiratoria acuta e cronica riacutizzata ^[71-74]. Il NRS, soprattutto se erogato per lungo tempo, richiede l'ottimizzazione del comfort del paziente con misure non farmacologiche più o meno associate ad analgo-sedazione ^[71]. L'approccio farmacologico può prevedere una somministrazione di tipo intermittente o continuo di analgesici e/o sedativi in base alle proprietà delle molecole impiegate ^[71]. L'analgo-sedazione, notoriamente, viene applicata nelle UTI perché in grado di assicurare un monitoraggio continuo dei parametri vitali oltre ad un pronto intervento nella gestione delle emergenze in corso di trattamento. Tuttavia, al di fuori delle UTI sono riportate esperienze di analgo-sedazione in corso di NRS soprattutto nelle unità di terapia sub-intensiva (UTSI) ^{[36], [53]} nei reparti di emergenza ^[75] e negli ambienti di sala risveglio post-anestesia ^[76] e anche nei reparti di degenza ^[36]. In particolare, nei reparti di degenza, un regime intermittente di analgo-sedazione per il NRS è stato applicato nel 21% in pazienti senza restrizioni all'intubazione (DNI) e nel 41% nei pazienti con DNI ^[36]. L'analgo-sedazione in infusione continua ha visto un tasso di erogazione pari al 18% nei pazienti senza DNI e al 41% nei soggetti con DNI ^[36]. La maggiore somministrazione di analgo-sedazione è stata registrata nel dipartimento di emergenza superando il 50% dei casi a prescindere dal DNI ^[61]. Gli schemi di analgo-sedazione intermittente si sono basati sulla somministrazione di risperidone e aloperidolo, principalmente ^[36]. Invece, la dexmedetomidina è stato il farmaco maggiormente impiegato per l'analgo-sedazione in infusione continua ^[36]. Importante sottolineare che, nello studio retrospettivo in questione ^[36], nei reparti di degenza sono stati ricavati degli ambienti di cure intensive con monitoraggio h24, gestiti da personale esperto in terapie respiratorie. La dexmedetomidina si è dimostrata efficace nel migliorare il comfort del paziente sottoposto a NRS anche in UTSI a indirizzo pneumologico ^[53], nel dipartimento di emergenza ^[62] e in sala risveglio post anestesia per chirurgia toracica ^[76]. In particolare, un regime di analgo-sedazione con dexmedetomidina è stato associato ad una riduzione del tasso di intubazione e delirium, oltre all' accorciamento dei tempi di applicazione della NRS e di degenza in UTI ^[2], sebbene sia stata riportata una maggiore incidenza di bradicardia sinusale e ipotensione ^{[2], [75]}. Di conseguenza, un monitoraggio continuo dei parametri vitali e delle condizioni cliniche del paziente sottoposto a NRS e analgo-sedazione è assolutamente necessario ^[71]. Quindi, nonostante la somministrazione di farmaci sedativi e/o analgesici in generale sia associata ad una riduzione del tasso di intubazione e incidenza di delirium ^[66], bisogna tenere in considerazione i profili di farmacocinetica e di farmacodinamica dei singoli farmaci impiegati, in relazione alla tipologia di paziente che necessita di NRS e analgo-sedazione ^[71]. In conclusione, la scelta dello schema di analgo-sedazione deve basarsi sull' intensità di cura e di monitoraggio, sull'esperienza del personale nella gestione del regime farmacologico, nel riconoscimento/gestione delle emergenze in corso di trattamento e sulle caratteristiche cliniche del paziente.



BIBLIOGRAFIA

1. Longrois D, Conti G, Mantz J, Faltlhauser A, Aantaa R, Tonner P. Sedation in non-invasive ventilation: do we know what to do (and why)? *Multidiscip Respir Med*. 2014 Dec 4;9(1):56.
2. Yang B, Gao L, Tong Z. Sedation and analgesia strategies for non-invasive mechanical ventilation: A systematic review and meta-analysis. *Heart & Lung*. 2024 Jan;63:42–50.
3. Ozyilmaz E, Ugurlu AO, Nava S. Timing of noninvasive ventilation failure: causes, risk factors, and potential remedies. *BMC Pulm Med*. 2014 Dec 13;14(1):19.
4. Schmidt M DAPAPRAJSSMPCSTST. Dyspnea in mechanically ventilated critically ill patients. *Crit Care Med* (2011) 39:2059–2065 39.
5. Parshall MB SRALBRMHBJCPGAHALSMDMPO DE. American Thoracic Society Committee on Dyspnea: An official American Thoracic Society statement: update on the mechanisms, assessment, and management of dyspnea. *Am J Respir Crit Care Med* (2012) 185:435–452.
6. Banzett RB MHMKRSWRAL. Breathlessness in humans activates insular cortex. *Neuroreport* (2000) 11:2117–2120 41.
7. Peiffer C PJTLAMSY. Neural substrates for the perception of acutely induced dyspnea. *J Respir Crit Care Med* (2001) 163:951–957 42.
8. Evans KC, Banzett RB, Adams L, McKay L, Frackowiak RSJ, Corfield DR. BOLD fMRI Identifies Limbic, Paralimbic, and Cerebellar Activation During Air Hunger. *J Neurophysiol*. 2002 Sep 1;88(3):1500–11.
9. von Leupoldt A, Dahme B. Differentiation Between the Sensory and Affective Dimension of Dyspnea During Resistive Load Breathing in Normal Subjects. *Chest*. 2005 Nov;128(5):3345–9.
10. Carteaux G, Millán-Guilarte T, De Prost N, Razazi K, Abid S, Thille AW, et al. Failure of Noninvasive Ventilation for De Novo Acute Hypoxemic Respiratory Failure. *Crit Care Med*. 2016 Feb;44(2):282–90.
11. Carteaux G, Millán-Guilarte T, De Prost N, Razazi K, Abid S, Thille AW, et al. Failure of Noninvasive Ventilation for De Novo Acute Hypoxemic Respiratory Failure. *Crit Care Med*. 2016 Feb;44(2):282–90.
12. Gonzalo Hernandez, Rafael Fernandez, Pilar Lopez-Reina, Rafael Cuenca, Ana Pedrosa, Ramon Ortiz, Paloma Hiradier. Noninvasive ventilation reduces intubation in chest trauma-related hypoxemia: a randomized clinical trial. *Chest*. 2010 Jan;137(1):74–80. doi: 10.1378/chest.09-1114. Epub 2009 Sep 11.
13. Deletombe B, Trouve-Buisson T, Godon A, Falcon D, Giorgis-Allemand L, Bouzat P, et al. Dexmedetomidine to facilitate non-invasive ventilation after blunt chest trauma: A randomised, double-blind, crossover, placebo-controlled pilot study. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2019 Oct;38(5):477–83.
14. Luo M hao, Hao G wei, Liu K, Yin K, Yu SJ, Wang H, et al. Remifentanil versus Dexmedetomidine in Cardiac Surgery Patients with Noninvasive Ventilation Intolerance: Protocol for the REDNIVI Trial. *Rev Cardiovasc Med*. 2022 Mar 4;23(3):084.
15. Glossop AJ, Shepherd N, Bryden DC, Mills GH. Non-invasive ventilation for weaning, avoiding reintubation after extubation and in the postoperative period: a meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2012 Sep;109(3):305–14.
16. Lewis K, Piticarau J, Chaudhuri D, Basmaji J, Fan E, Møller MH, et al. Safety and Efficacy of Dexmedetomidine in Acutely Ill Adults Requiring Noninvasive Ventilation. *Chest*. 2021 Jun;159(6):2274–88.
17. Hsu Y-W CLRKKJSPSMEYCWDMSJ. Dexmedetomidine pharmacodynamics: part I. crossover comparison of the respiratory effects of dexmedetomidine and remifentanil in healthy volunteers. *Anesthesiology* 2004, 101:1066–1076.

18. Abdelgalel EF. Dexmedetomidine versus haloperidol for prevention of delirium during non-invasive mechanical ventilation. *Egypt J Anaesth*. 2016 Oct 17;32(4):473–81.
19. Keating GM. Dexmedetomidine: A Review of Its Use for Sedation in the Intensive Care Setting. *Drugs*. 2015 Jul 11;75(10):1119–30.
20. Bhana N, Goa KL, McClellan KJ. Dexmedetomidine. *Drugs*. 2000 Feb;59(2):263–8.
21. Shi J, Yu T, Song K, Du S, He S, Hu X, et al. Dexmedetomidine ameliorates endotoxin-induced acute lung injury in vivo and in vitro by preserving mitochondrial dynamic equilibrium through the HIF-1 α /HO-1 signaling pathway. *Redox Biol*. 2021 May;41:101954.
22. Li ZB, Li GC, Qin J. Dexmedetomidine Attenuates Lung Injury in Toxic Shock Rats by Inhibiting Inflammation and Autophagy. *Arch Med Res*. 2021 Apr;52(3):277–83.
23. Ebert TJ, Hall JE, Barney JA, Uhrich TD, Colincio MD. The Effects of Increasing Plasma Concentrations of Dexmedetomidine in Humans. *Anesthesiology*. 2000 Aug 1;93(2):382–94.
24. Vaschetto R, Cammarota G, Colombo D, Longhini F, Grossi F, Giovanniello A, et al. Effects of Propofol on Patient-Ventilator Synchrony and Interaction During Pressure Support Ventilation and Neurally Adjusted Ventilatory Assist*. *Crit Care Med*. 2014 Jan;42(1):74–82.
25. Balerdi M, Ellis DY, Grieve P, Murray P, Dalby M. Aeromedical transfer to reduce delay in primary angioplasty. *Resuscitation*. 2011 Jul;82(7):947–50.
26. Conti G, Arcangeli A, Antonelli M, Cavaliere F, Costa R, Simeoni F, et al. Sedation with sufentanil in patients receiving pressure support ventilation has no effects on respiration: a pilot study. *Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie*. 2004 May;51(5):494–9.
27. Costa R, Navalesi P, Cammarota G, Longhini F, Spinazzola G, Cipriani F, et al. Remifentanil effects on respiratory drive and timing during pressure support ventilation and neurally adjusted ventilatory assist. *Respir Physiol Neurobiol*. 2017 Oct;244:10–6.
28. Gifford AH, Mahler DA, Waterman LA, Ward J, Kraemer WJ, Kupchak BR, et al. Neuromodulatory Effect of Endogenous Opioids on the Intensity and Unpleasantness of Breathlessness during Resistive Load Breathing in COPD. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2011 May 27;8(3):160–6.
29. Rocco M, Conti G, Alessandri E, Morelli A, Spadetta G, Laderchi A, et al. Rescue treatment for noninvasive ventilation failure due to interface intolerance with remifentanil analgo-sedation: a pilot study. *Intensive Care Med*. 2010 Dec 17;36(12):2060–5.
30. Muriel A, Peñuelas O, Frutos-Vivar F, Arroliga AC, Abraira V, Thille AW, et al. Impact of sedation and analgesia during noninvasive positive pressure ventilation on outcome: a marginal structural model causal analysis. *Intensive Care Med*. 2015 Sep 14;41(9):1586–600.
31. Shelly MP, Sultan MA, Bodenham A, Park GR. Midazolam infusions in critically ill patients. *Eur J Anaesthesiol*. 1991 Jan;8(1):21–7.
32. Miller AC, Jamin CT, Elamin EM. Continuous intravenous infusion of ketamine for maintenance sedation. *Minerva Anesthesiol*. 2011 Aug;77(8):812–20.
33. Parashchanka A, Schelfout S, Coppens M. Role of novel drugs in sedation outside the operating room. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2014 Aug;27(4):442–7.
34. Suzuki Y, Kitahara T, Soma K, Konno S, Sato K, Suzuki S, et al. Impact of platelet transfusion on survival of patients with intracerebral hemorrhage after administration of anti-platelet agents at a tertiary emergency center. *PLoS One*. 2014 May 28;9(5).



35. Costa R, Navalesi P, Spinazzola G, Ferrone G, Pellegrini A, Cavaliere F, et al. Influence of ventilator settings on patient–ventilator synchrony during pressure support ventilation with different interfaces. *Intensive Care Med.* 2010 Aug 26;36(8):1363–70.
36. Carteaux G, Millán-Guilarte T, De Prost N, Razazi K, Abid S, Thille AW, et al. Failure of Noninvasive Ventilation for De Novo Acute Hypoxemic Respiratory Failure. *Crit Care Med.* 2016 Feb;44(2):282–90.
37. Matsumoto T, Tomii K, Tachikawa R, Otsuka K, Nagata K, Otsuka K, et al. Role of sedation for agitated patients undergoing noninvasive ventilation: clinical practice in a tertiary referral hospital. *BMC Pulm Med.* 2015 Dec 13;15(1):71.
38. Hadda V, Bhakta P, Karim HMR, Piervincenzi E, Šarc I, Calandra C, et al. Role of Sedation and Analgesia during Noninvasive Ventilation: Systematic Review of Recent Evidence and Recommendations. *Indian Journal of Critical Care Medicine.* 2022 Jul 30;26(8):938–48.
39. Duan J, Han X, Bai L, Zhou L, Huang S. Assessment of heart rate, acidosis, consciousness, oxygenation, and respiratory rate to predict noninvasive ventilation failure in hypoxemic patients. *Intensive Care Med.* 2017 Feb 3;43(2):192–9.
40. Duan J, Chen L, Liu X, Bozbay S, Liu Y, Wang K, et al. An updated HACOR score for predicting the failure of noninvasive ventilation: a multicenter prospective observational study. *Crit Care.* 2022 Dec 3;26(1):196.
41. Roca O, Caralt B, Messika J, Samper M, Sztrymf B, Hernández G, et al. An Index Combining Respiratory Rate and Oxygenation to Predict Outcome of Nasal High-Flow Therapy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019 Jun 1;199(11):1368–76.
42. Hilbert G CBNBHVf. Sedation during non-invasive ventilation. *Minerva Anesthesiol* (2012) 78:842–6 90.
43. Clouzeau B, Bui HN, Vargas F, Grenouillet-Delacre M, Guilhon E, Gruson D, et al. Target-controlled infusion of propofol for sedation in patients with non-invasive ventilation failure due to low tolerance: a preliminary study. *Intensive Care Med.* 2010 Oct 11;36(10):1675–80.
44. Akada S, Takeda S, Yoshida Y, Nakazato K, Mori M, Hongo T, et al. The Efficacy of Dexmedetomidine in Patients with Noninvasive Ventilation: A Preliminary Study. *Anesth Analg.* 2008 Jul;107(1):167–70.
45. Wang X, Meng J. Butorphanol versus Propofol in Patients Undergoing Noninvasive Ventilation: A Prospective Observational Study. *Int J Gen Med.* 2021 Mar;Volume 14:983–92.
46. Guastella V, Piwko G, Greil A, Lambert C, Lautrette A. The opinion of French pulmonologists and palliative care physicians on non-invasive ventilation during palliative sedation at end of life: a nationwide survey. *BMC Palliat Care.* 2021 May 17;20(1):68.
47. Carron M, Freo U, BaHammam AS, Dellweg D, Guarracino F, Cosentini R, et al. Complications of non-invasive ventilation techniques: a comprehensive qualitative review of randomized trials. *Br J Anaesth.* 2013 Jun;110(6):896–914.
48. Cammarota G, Simonte R, De Robertis E. Comfort During Non-invasive Ventilation. *Front Med (Lausanne).* 2022 Mar 24;9.
49. Akada S, Takeda S, Yoshida Y, Nakazato K, Mori M, Hongo T, et al. The Efficacy of Dexmedetomidine in Patients with Noninvasive Ventilation: A Preliminary Study. *Anesth Analg.* 2008 Jul;107(1):167–70.
50. Clouzeau B, Bui HN, Vargas F, Grenouillet-Delacre M, Guilhon E, Gruson D, et al. Target-controlled infusion of propofol for sedation in patients with non-invasive ventilation failure due to low tolerance: a preliminary study. *Intensive Care Med.* 2010 Oct 11;36(10):1675–80.
51. Senoglu N, Oksuz H, Dogan Z, Yildiz H, Demirkiran H, Ekerbicer H. Sedation during noninvasive mechanical ventilation with dexmedetomidine or midazolam: A randomized, double-blind, prospective study. *Current Therapeutic Research.* 2010 Jun;71(3):141–53.

52. Shi Y, Luo H, Liu H, Hou J, Feng Y, Chen J, et al. Related biomarkers of neurocognitive impairment in children with obstructive sleep apnea. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2019 Jan;116:38–42.
53. Altinkaya Çavuş M, Gökbulut Bektaş S, Turan S. Comparison of clinical safety and efficacy of dexmedetomidine, remifentanyl, and propofol in patients who cannot tolerate non-invasive mechanical ventilation: A prospective, randomized, cohort study. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Aug 30;9.
54. Simioli F, Annunziata A, Coppola A, Imitazione P, Mirizzi AI, Marotta A, et al. The role of dexmedetomidine in ARDS: an approach to non-intensive care sedation. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1224242.
55. Hao GW, Luo JC, Xue Y, Ma GG, Su Y, Hou JY, et al. Remifentanyl versus dexmedetomidine for treatment of cardiac surgery patients with moderate to severe noninvasive ventilation intolerance (REDNIVIN): a prospective, cohort study. *J Thorac Dis*. 2020 Oct;12(10):5857–68.
56. Devlin JW, Skrobik Y, Gélinas C, Needham DM, Slooter AJC, Pandharipande PP, et al. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU. *Crit Care Med*. 2018 Sep;46(9):e825–73.
57. Białka S, Copik M, Karpe J, Przybyła M, Śliwczyńska M, Czyżewski D, et al. Effect of dexmedetomidine or propofol sedation on haemodynamic stability of patients after thoracic surgery. *Anestezjol Intens Ter*. 2018 Dec 31;50(5):359–66.
58. Busico M, Laiz MM, Urrutia JG, Amado ME, Villalba D, Saavedra SN, et al. Strategies to achieve adherence to prone positioning in awake COVID-19 patients with highflow nasal oxygen. A case series. *Canadian Journal of Respiratory Therapy*. 2022 Sep 28;58:151–4.
59. Paternoster G, Sartini C, Pennacchio E, Lisanti F, Landoni G, Cabrini L. Awake pronation with helmet continuous positive airway pressure for COVID-19 acute respiratory distress syndrome patients outside the ICU: A case series. *Med Intensiva*. 2022 Feb;46(2):65–71.
60. Ueno Y, Sato K, Momota K, Sato H, Nakano Y, Akimoto Y, et al. The quality and quantity of sleep on dexmedetomidine during high-flow nasal cannula oxygen therapy in critically ill patients. *The Journal of Medical Investigation*. 2022;69(3.4):266–72.
61. Antonelli M, Conti G, Bui M, Costa MG, Lappa A, Rocco M, et al. Noninvasive Ventilation for Treatment of Acute Respiratory Failure in Patients Undergoing Solid Organ Transplantation. *JAMA*. 2000 Jan 12;283(2):235.
62. Lemiale V, De Jong A, Dumas G, Demoule A, Mokart D, Pène F, et al. Oxygenation Strategy During Acute Respiratory Failure in Critically-Ill Immunocompromised Patients. *Crit Care Med*. 2020 Sep 20;48(9):e768–75.
63. Azoulay E, Lemiale V, Mokart D, Nseir S, Argaud L, Pène F, et al. Effect of High-Flow Nasal Oxygen vs Standard Oxygen on 28-Day Mortality in Immunocompromised Patients With Acute Respiratory Failure. *JAMA*. 2018 Nov 27;320(20):2099.
64. Cortegiani A, Crimi C, Sanfilippo F, Noto A, Di Falco D, Grasselli G, et al. High flow nasal therapy in immunocompromised patients with acute respiratory failure: A systematic review and meta-analysis. *J Crit Care*. 2019 Apr;50:250–6.
65. De Jong A, Calvet L, Lemiale V, Demoule A, Mokart D, Darmon M, et al. The challenge of avoiding intubation in immunocompromised patients with acute respiratory failure. *Expert Rev Respir Med*. 2018 Oct 3;12(10):867–80.
66. Lemiale V, Resche-Rigon M, Mokart D, Pène F, Rabbat A, Kouatchet A, et al. Acute respiratory failure in patients with hematological malignancies: outcomes according to initial ventilation strategy. A groupe de recherche respiratoire en réanimation onco-hématologique (Grrr-OH) study. *Ann Intensive Care*. 2015 Dec 30;5(1):28.
67. Demoule A, Girou E, Richard JC, Taille S, Brochard L. Benefits and risks of success or failure of noninvasive ventilation. *Intensive Care Med*. 2006 Nov 21;32(11):1756–65.



68. Adda M, Coquet I, Darmon M, Thiery G, Schlemmer B, Azoulay É. Predictors of noninvasive ventilation failure in patients with hematologic malignancy and acute respiratory failure*. *Crit Care Med.* 2008 Oct;36(10):2766–72.
69. Neuschwander A, Lemiale V, Darmon M, Pène F, Kouatchet A, Perez P, et al. Noninvasive ventilation during acute respiratory distress syndrome in patients with cancer: Trends in use and outcome. *J Crit Care.* 2017 Apr;38:295–9.
70. Cortegiani A, Madotto F, Gregoretti C, Bellani G, Laffey JG, Pham T, et al. Immunocompromised patients with acute respiratory distress syndrome: secondary analysis of the LUNG SAFE database. *Crit Care.* 2018 Dec 12;22(1):157.
71. Rathi NK, Haque SA, Nates R, Kosturakis A, Wang H, Dong W, et al. Noninvasive positive pressure ventilation vs invasive mechanical ventilation as first-line therapy for acute hypoxemic respiratory failure in cancer patients. *J Crit Care.* 2017 Jun;39:56–61.
72. Cammarota G, Esposito T, Azzolina D, Cosentini R, Menzella F, Aliberti S, et al. Noninvasive respiratory support outside the intensive care unit for acute respiratory failure related to coronavirus-19 disease: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2021 Jul 30;25(1):268.
73. Vaschetto R, Barone-Adesi F, Racca F, Pissaia C, Maestroni C, Colombo D, et al. Outcomes of COVID-19 patients treated with continuous positive airway pressure outside the intensive care unit. *ERJ Open Res.* 2021 Jan;7(1).
74. Cammarota G, Simonte R, De Robertis E. Treatment of patients with “do not intubate orders”. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2023 Apr 1;36(2):183–7.
75. Cammarota G, Esposito T, Simonte R, Messina A, Cecconi M, Vaschetto R, et al. ‘Do-not-intubate’ orders in patients assisted by noninvasive respiratory support for acute hypoxaemic failure caused by coronavirus disease 2019; a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Anaesthesiology Intensive Care.* 2023;2(1):e0018.
76. Sinnott J, Holthaus C V, Ablordeppey E, Wessman BT, Roberts BW, Fuller BM. The Use of Dexmedetomidine in the Emergency Department: A Cohort Study. *West J Emerg Med.* 2021 Aug 22;22(5):1202–9.
77. Białka S, Copik M, Karpe J, Przybyła M, Śliwczyńska M, Czyżewski D, et al. Effect of dexmedetomidine or propofol sedation on haemodynamic stability of patients after thoracic surgery. *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2018;50(5):359–66.

ALLEGATO 1

Stringhe di ricerca e PRISMA FLOW

- Cosa si intende per analgo-sedazione?
- Qual è il razionale dell'utilizzo della analgo-sedazione nei pazienti adulti sottoposti a supporto respiratorio non invasivo (NPPV, CPAP e HFNT)
- Quali sono le strategie farmacologiche disponibili per l'analgo-sedazione durante supporto respiratorio non invasivo?
- Quali sono i parametri da monitorare e il monitoraggio da utilizzare durante analgo-sedazione nei pazienti sottoposti a supporto respiratorio non invasivo?

((analgo-sedation) OR (sedation) OR (analgo-sedation) OR (Hypnotic) OR (Sedative) OR (Analgesic) OR (Propofol) OR (Fentanyl) OR (Remifentanyl) OR (Dexmedetomidine) OR (Haloperidol) OR (Midazolam)) AND ((non invasive ventilation) OR (non invasive respiratory support) OR (NIV) OR (non-invasive positive pressure ventilation) OR (CPAP) OR (HFNT) OR (HFNO) OR (high-flow nasal therapy) OR (high-flow nasal oxygen) OR (high-flow nasal cannula) OR (HFNC) OR (continuous positive airway pressure) OR (Non invasive positive pressure ventilation) OR (NPPV))) AND (((“Monitoring Parameters” OR “Monitoring Strategies” OR “Patient Assessment” OR “Safety Measures” OR “Monitoring”)) OR ((Rationale) OR (Justification) OR (Reasons) OR (Purpose)))

RESULTS: 439

- Quali sono i target della analgo-sedazione in funzione degli obiettivi del supporto respiratorio non invasivo (full treatment o palliative treatment)?
- Quando iniziare la analgo-sedazione nei pazienti sottoposti a supporto respiratorio non invasivo? Come e quando terminarla?

((analgo-sedation) OR (sedation) OR (analgo-sedation) OR (Hypnotic) OR (Sedative) OR (Analgesic) OR (Propofol) OR (Fentanyl) OR (Remifentanyl) OR (Dexmedetomidine) OR (Haloperidol) OR (Midazolam)) AND ((non invasive ventilation) OR (non invasive respiratory support) OR (NIV) OR (non-invasive positive pressure ventilation) OR (CPAP) OR (HFNT) OR (HFNO) OR (high-flow nasal therapy) OR (high-flow nasal oxygen) OR (high-flow nasal cannula) OR (HFNC) OR (continuous positive airway pressure) OR (Non invasive positive pressure ventilation) OR (NPPV))) AND (((Treatment Outcome) OR (Palliative Care) OR (Full Treatment)) OR ((Timing) OR (Initiation) OR (Termination) OR (Discontinuation)))

RESULTS: 287

- Quale tipologia di paziente necessita di analgo-sedazione durante supporto respiratorio non invasivo?
- La scelta del tipo di analgo-sedazione può essere influenzata dalla tipologia di insufficienza respiratoria (acuta-de novo, cronica riacutizzata, postoperatoria) che ha richiesto l'utilizzo del supporto respiratorio non invasivo?
- Esistono specificità dell'analgo-sedazione nei pazienti immunodepressi?

((analgo-sedation) OR (sedation) OR (analgo-sedation) OR (Hypnotic) OR (Sedative) OR (Analgesic) OR (Propofol) OR (Fentanyl) OR (Remifentanyl) OR (Dexmedetomidine) OR (Haloperidol) OR (Midazolam)) AND ((non invasive ventilation) OR (non invasive respiratory support) OR (NIV) OR (non-invasive positive pressure ventilation) OR (CPAP) OR (HFNT) OR (HFNO) OR (high-flow nasal therapy) OR (high-flow nasal oxygen) OR (high-flow nasal cannula) OR (HFNC) OR (continuous positive airway pressure) OR (Non invasive positive pressure ventilation) OR (NPPV))) AND (((Patient Selection [Mesh]) OR (Indications) OR ((Respiratory Insufficiency[Mesh]) OR (Acute Respiratory failure) OR (Chronic Respiratory failure) OR (COPD) OR (Immunocompromised) OR (Immunosuppression) OR (Immunodeficiency)))

RESULTS: 441



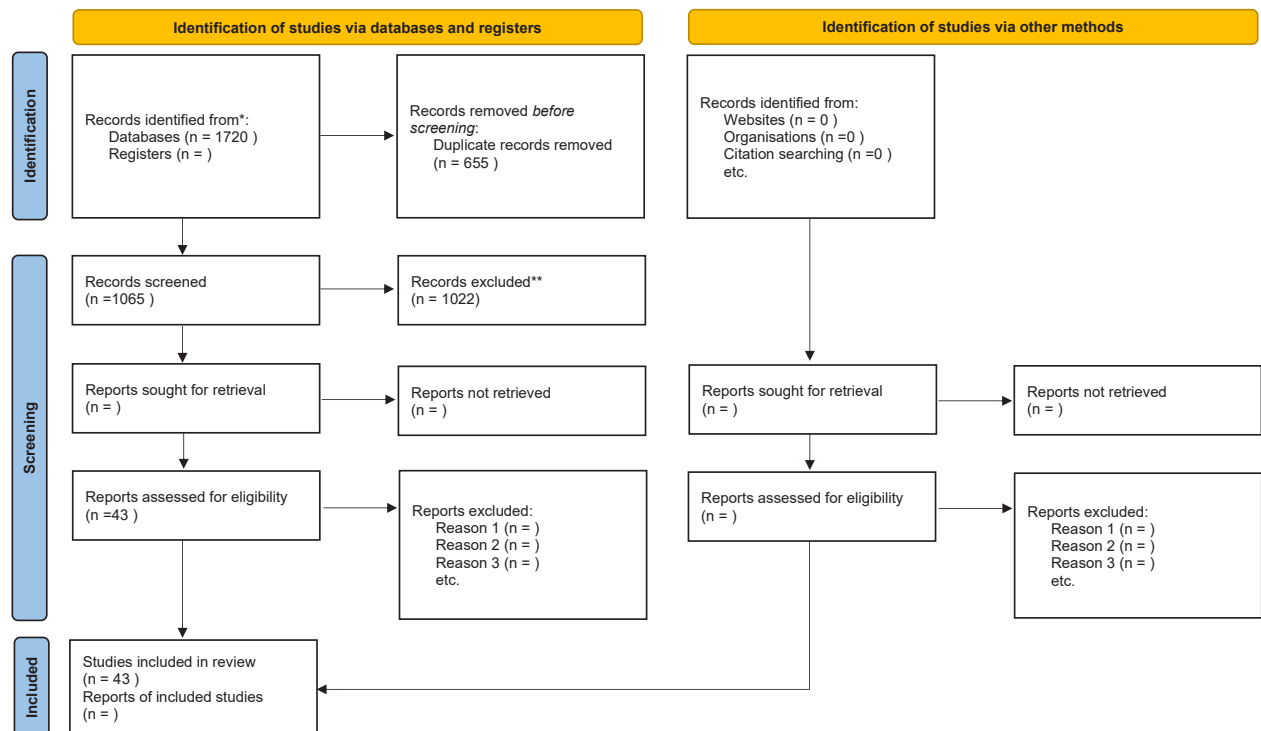
- **In quale ambiente (intensivistico e/o non intensivistico) è consigliabile effettuare analgo-sedazione durante supporto respiratorio non invasivo?**

((analgo-sedation) OR (sedation) OR (analgo-sedation) OR (Hypnotic) OR (Sedative) OR (Analgesic) OR (Propofol) OR (Fentanyl) OR (Remifentanyl) OR (Dexmedetomidine) OR (Haloperidol) OR (Midazolam)) AND ((non invasive ventilation) OR (non invasive respiratory support) OR (NIV) OR (non-invasive positive pressure ventilation) OR (CPAP) OR (HFNT) OR (HFNO) OR (high-flow nasal therapy) OR (high-flow nasal oxygen) OR (high-flow nasal cannula) OR (HFNC) OR (continuous positive airway pressure) OR (Non invasive positive pressure ventilation) OR (NPPV))) AND (((Intensive care unit) OR (ICU) OR (Clinical setting) OR (General ward) OR (Ambulatory care)))

RESULTS: 553

PRISMA FLOW

PRISMA 2020 flow diagram for new systematic reviews which included searches of databases, registers and other sources



*Consider, if feasible to do so, reporting the number of records identified from each database or register searched (rather than the total number across all databases/registers).

**If automation tools were used, indicate how many records were excluded by a human and how many were excluded by automation tools.

From: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71.

ALLEGATO 2 - Votazioni item

	1. Cosa si intende per analgo-sedazione?	2. Qual' è il razionale dell'utilizzo della analgo-sedazione nei pazienti adulti sottoposti a supporto respiratorio non invasivo (NPPV, CPAP e HFNT)	3. Quali sono le strategie farmacologiche disponibili per l'analgo-sedazione durante supporto respiratorio non invasivo?	4. Quale tipologia di paziente necessita di analgo-sedazione durante supporto respiratorio non invasivo?
1#	6	1	7	6
2#	6	8	8	8
3#	7	8	9	8
4#	7	9	9	8
5#	8	9	9	9
6#	8	9	9	9
7#	9	9	9	9
8#	9	9	9	9
9#	9	9	9	9
10#	9	9	9	9
MINIMO	6	1	7	6
PRIMO QUARTILE 1	6,5	8	8,5	8
MEDIANA	8	9	9	9
TERZO QUARTILE 3	9	9	9	9
MASSIMO	9	9	9	9
	80% (IQR 7-9)	90% (IQR 7-9)	100% (IQR 7-9)	90% (IQR 7-9)



	5. Quali sono le tecniche alternative alla sedazione per il controllo del comfort durante supporto respiratorio non invasivo?	6. Può la scelta dell'interfaccia influenzare la tipologia di analgo-sedazione durante supporto respiratorio non invasivo?	7. Quali sono i parametri da monitorare e il monitoraggio da utilizzare durante analgo-sedazione nei pazienti sottoposti a supporto respiratorio non invasivo?	8. Come valutare il comfort (e le sue componenti: dolore, ansia, delirium) del paziente durante analgo-sedazione in corso di supporto respiratorio non invasivo?
1#	5	1	8	2
2#	5	3	8	6
3#	6	6	9	6
4#	7	7	9	8
5#	7	7	9	8
6#	8	8	9	8
7#	8	8	9	9
8#	8	9	9	9
9#	8	9	9	9
10#	9	9	9	9
MINIMO	5	1	8	2
PRIMO QUARTILE 1	5,5	4,5	8,5	6
MEDIANA	7,5	7,5	9	8
TERZO QUARTILE 3	8	8,5	9	9
MASSIMO	9	9	9	9
	70% (IQR 7-9)	70% (IQR 7-9)	100% (IQR 7-9)	70% (IQR 7-9)

	9. Quali sono i target della analgo-sedazione in funzione degli obiettivi del supporto respiratorio non invasivo (full treatment o palliative treatment)?	10. Quando iniziare la analgo-sedazione nei pazienti sottoposti a supporto respiratorio non invasivo? Come e quando terminarla?	11. La scelta del tipo di analgo-sedazione può essere influenzata dalla tipologia di insufficienza respiratoria (acuta-de novo, cronica riacutizzata, postoperatoria) che ha richiesto l'utilizzo del supporto respiratorio non invasivo?	12. Esistono specificità dell'analgo-sedazione nei pazienti immunodepressi?	13. In quale ambiente (intensivistico e/o non intensivistico) è consigliabile effettuare analgo-sedazione durante supporto respiratorio non invasivo?
1#	5	6	1	1	7
2#	5	7	6	4	9
3#	7	7	7	6	9
4#	8	8	7	6	9
5#	8	8	8	6	9
6#	8	9	8	6	9
7#	8	9	8	7	9
8#	8	9	9	8	9
9#	9	9	9	8	9
10#	9	9	9	8	9
MINIMO	5	6	1	1	7
PRIMO QUARTILE 1	6,7	7	6,5	5	9
MEDIANA	8	8,5	8	6	9
TERZO QUARTILE 3	8	9	8,5	7,5	9
MASSIMO	9	9	9	8	9
	80% (IQR 7-9)	90% (IQR 7-9)	80% (IQR 7-9)	80% (IQR 7-9)	100% (IQR 7-9)



ALLEGATO 3 - votazione statement e razionali

1° round

	1. Cosa si intende per analgo-sedazione?	2. Qual' è il razionale dell'utilizzo della analgo-sedazione nei pazienti adulti sottoposti a supporto respiratorio non invasivo (NPPV, CPAP e HFNT)?	3. Quali sono le strategie farmacologiche disponibili per l'analgo-sedazione durante supporto respiratorio non invasivo?
	1.1 Statement: Durante supporto respiratorio non invasivo (Non-invasive Respiratory Support, NRS), in pazienti affetti da insufficienza respiratoria acuta di diversa origine, il gruppo di esperti ritiene che dovrebbe essere presa in considerazione l'inizio di una strategia farmacologica di analgo-sedazione, soprattutto in pazienti ad alto rischio di fallimento della metodica stessa.	2.1 Statement - Durante supporto respiratorio non invasivo (NPPV, CPAP e HFNOT), il panel di esperti consiglia l'utilizzo di una strategia farmacologica con analgesici e/o sedativi nella categoria di pazienti adulti ad alto rischio di fallimento della metodica a causa di dolore, agitazione, delirium, sensazione di dispnea e intolleranza alla metodica utilizzata per il NRS.	Statement 3.1- Il panel di esperti ritiene che sia possibile ricorrere all'analgo-sedazione durante supporto respiratorio non invasivo (Non-invasive Respiratory Support, NRS) in caso di intolleranza, al fine di ottimizzarne i risultati, nel caso in cui non ci siano chiari segni di peggioramento clinico e/o di mancata risposta al trattamento NRS e non sussistano controindicazioni ai farmaci impiegati. Attualmente non esiste un farmaco e/o un protocollo ideale da poter utilizzare in corso di NRS; tuttavia, la dexmedetomidina potrebbe essere considerata il farmaco
1	1	6	4
2	3	6	7
3	3	6	8
4	5	7	8
5	6	7	9
6	6	8	9
7	6	8	9
8	6	9	9
9	6	9	9
10	9	9	9
PERCENTUALE AGREEMENT	60% (IQR 4-6)	70% (IQR 7-9)	90% (IQR 7-9)
MINIMO	1	6	4
QUARTILE 1	3,5	6,25	8
MEDIANA	6	7,5	9
QUARTILE 3	6	8,75	9
MASSIMO	9	9	9
MEDIA	5,1	7,5	8,1

	4. Quale tipologia di paziente necessita di analgo-sedazione durante supporto respiratorio non invasivo?	5. Quali sono i parametri da monitorare e il monitoraggio da utilizzare durante analgo-sedazione nei pazienti sottoposti a supporto respiratorio non invasivo?	6. Quali sono i target della analgo-sedazione in funzione degli obiettivi del supporto respiratorio non invasivo (full treatment o palliative treatment)?
	<p>Statement 4.1. Il panel di esperti ritiene che il ricorso all'analgo-sedazione durante supporto respiratorio non invasivo (Non-invasive Respiratory Support, NRS) possa essere utile in presenza di dolore, agitazione, delirium e sensazione di dispnea. Tutti questi fattori possono causare agitazione durante NRS e, l'analgo-sedazione in questi contesti potrebbe essere un'opzione valida per migliorare il comfort del paziente.</p>	<p>5.1 Statement Per l'analgo-sedazione durante la ventilazione meccanica non invasiva il gruppo di esperti consiglia l'utilizzo di uno stretto monitoraggio cardiorespiratorio e valutazione dello stato di coscienza attraverso scale osservazionali al fine di raggiungere un adeguato piano di sedazione ed evitare l'eccessiva sedazione.</p>	<p>6.1. Statement - Il target dell'analgo-sedazione in corso di supporto ventilatorio non invasivo secondo il gruppo di esperti è quello di migliorare la tollerabilità e il comfort del paziente nei confronti della NIV sia in corso di trattamento di insufficienza respiratoria acuta sia nell'ambito delle cure palliative e di ottimizzare l'interazione paziente-ventilatore soprattutto nel paziente con insufficienza respiratoria acuta o acuta su cronica.</p>
1	6	6	5
2	6	6	7
3	6	9	7
4	6	9	8
5	6	9	8
6	7	9	8
7	8	9	9
8	9	9	9
9	9	9	9
10	9	9	9
PERCENTUALE AGREEMENT	50% (IQR 7-9)	80% (IQR 7-9)	90% (IQR 7-9)
MINIMO	6	6	5
QUARTILE 1	6	9	7,25
MEDIANA	6,5	9	8
QUARTILE 3	8,75	9	9
MASSIMO	9	9	9
MEDIA	7,2	8,4	7,9



7. Quando iniziare la analgo-sedazione nei pazienti sottoposti a supporto respiratorio non invasivo? Come e quando terminarla?			
	<p>7.1. Statement La somministrazione di farmaci analgesici o sedativi in pazienti sottoposti a ventilazione non-invasiva (NIV) può essere iniziata in due momenti differenti: all'avvio del trattamento, per migliorare il comfort del paziente e prevenire l'insorgere di intolleranza allo stesso, oppure nel corso del trattamento come rescue treatment all'insorgere di fenomeni di intolleranza e rifiuto a proseguire la NIV.</p>	<p>7.2 Statement In caso di comparsa di intolleranza al trattamento, l'analgo-sedazione può ridurre l'incidenza di intubazione tracheale. Essa, tuttavia, dovrebbe essere utilizzata solo come ultima risorsa dopo aver ricercato le cause del discomfort e aver tentato misure non farmacologiche quali la sostituzione dell'interfaccia, il miglioramento della sincronia con il ventilatore, la riduzione del rumore, l'umidificazione. In nessun caso, tuttavia, l'analgo-sedazione dovrebbe ritardare l'intubazione tracheale, mascherando un discomfort del paziente.</p>	<p>7.3 Statement Sembra ragionevole proseguire l'analgo-sedazione finchè persistono le ragioni per cui è stata prescritta o finchè non compaiano eventi negativi (respiratori, emodinamici o di altra natura) legati ad essa. In ogni caso l'analgo-sedazione dovrà essere modulata utilizzando score validati. Gli score più utilizzati in ICU sono RamsaySedation Scale, Richmond AgitationSedation Scale (RASS), RikerSedationAgitation Scale (SAS). Il livello di sedazione ottimale suggerito durante NIV è quello che corrisponde a un paziente calmo.</p>
1	8	8	7
2	9	9	8
3	9	9	8
4	9	9	9
5	9	9	9
6	9	9	9
7	9	9	9
8	9	9	9
9	9	9	9
10	9	9	9
PERCENTUALE AGREEMENT	100% (IQR 7-9)	100% (IQR 7-9)	100% (IQR 7-9)
MINIMO	8	8	7
QUARTILE 1	9	9	8,25
MEDIANA	9	9	9
QUARTILE 3	9	9	9
MASSIMO	9	9	9
MEDIA	8,9	8,9	8,6

	8. La scelta del tipo di analgo-sedazione può essere influenzata dalla tipologia di insufficienza respiratoria (acuta-de novo, cronica riacutizzata, postoperatoria) che ha richiesto l'utilizzo del supporto respiratorio non invasivo?	9. Esistono specificità dell'analgo-sedazione nei pazienti immunodepressi?		10. In quale ambiente (intensivistico e/o non intensivistico) è consigliabile effettuare analgo-sedazione durante supporto respiratorio non invasivo?
	8.1 Statement La tipologia di insufficienza respiratoria e le ragioni che hanno indotto alla prescrizione della NIV sono tra i fattori da considerare nella scelta del tipo di analgo-sedazione. In particolare, in caso di insufficienza respiratoria ipercapnica si dovranno evitare farmaci che deprimano l'attività respiratoria; in caso di intolleranza prevalentemente legata al dolore si dovranno privilegiare farmaci con prevalente effetto analgesico; in caso di discomfort su base ansiosa potranno essere più indicati	9.1 Statement Non esistono in letteratura dati che indichino l'esistenza di specificità dell'analgo-sedazione, sia in termini di indicazioni, tecniche farmacologiche, targets e necessità di monitoraggio, nei pazienti immunodepressi. In assenza di evidenze specifiche, il panel ritiene che i suggerimenti espressi sull'uso dell'analgo-sedazione nella NIV in altre cause di ARF siano valide e applicabili anche nei pazienti immunodepressi.	9.2 Statement Come per altre indicazioni alla NIV, il panel di esperti ritiene che sia importante anche nei pazienti immunodepressi evitare di ritardare l'intubazione tracheale.	10. Statement Il panel di esperti consiglia di tenere in considerazione il livello di intensità di monitoraggio e di cura del reparto, l'esperienza del personale e le caratteristiche cliniche del paziente nello stabilire la strategia di sedazione in corso di supporto respiratorio non invasivo.
1	7	8	8	7
2	8	8	8	9
3	9	8	9	9
4	9	9	9	9
5	9	9	9	9
6	9	9	9	9
7	9	9	9	9
8	9	9	9	9
9	9	9	9	9
10	9	9	9	9
PERCENTUALE AGREEMENT	100% (IQR 7-9)	100% (IQR 7-9)	100% (IQR 7-9)	100% (IQR 7-9)
MINIMO	7	8	8	7
QUARTILE 1	9	8,25	9	9
MEDIANA	9	9	9	9
QUARTILE 3	9	9	9	9
MASSIMO	9	9	9	9
MEDIA	8,7	8,7	8,8	8,8



2° round

	ex 2.1 - Durante supporto respiratorio non invasivo (NPPV, CPAP e HFNOT), il panel di esperti consiglia l'utilizzo di una strategia farmacologica con analgesici e/o sedativi, nella categoria di pazienti adulti, al fine di ridurre dolore, agitazione, delirium, sensazione di dispnea e intolleranza, in assenza di altri fattori correlati alla cause di insufficienza respiratoria (gravità o evolutività) o un'inappropriata impostazione del supporto respiratorio non invasivo (Non-invasive Respiratory Support, NRS)	ex 4.1 Il panel di esperti ritiene che il ricorso all'analgo-sedazione durante supporto NRS possa essere utile in pazienti con insufficienza respiratoria acuta ipossiémica o ipercapnica di diversa origine, al fine di ottimizzare il successo della metodica stessa.
1	4	4
2	6	5
3	8	5
4	9	7
5	9	8
6	9	9
7	9	9
8	9	9
9	9	9
10	9	9
PERCENTUALE AGREEMENT	80% (IQR 7-9)	70% (IQR 7-9)
MINIMO	4	4
QUARTILE 1	8,25	5,5
MEDIANA	9	8,5
QUARTILE 3	9	9
MASSIMO	9	9



SIAARTI
PRO VITA CONTRA DOLOREM SEMPER

Via del Viminale 43, 00184 Roma
info@siaarti.it | 06-4452816