

Alma Mater Studiorum – Università di Bologna

SCUOLA DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea in Fisioterapia

TITOLO DELLA TESI

“Efficacia del trattamento fisioterapico precoce sul recupero fisico e funzionale del paziente in terapia intensiva: revisione sistematica di studi controllati randomizzati”

Tesi di Laurea in Fisioterapia in geriatria e reumatologia

Presentata da:

Alessandro Noè

Relatore:

Chiar.mo Prof.

Elisa Gatti

Anno Accademico 2018-2019

ABSTRACT

Background È ormai provato da numerosi studi che un trattamento incentrato sull'attività fisica su pazienti in condizioni critiche può portare a benefici sostanziali in termini di recupero e sopravvivenza^{1,2,3,4,5} e che sia una pratica sostenibile e sicura⁶. Nel corso degli ultimi anni molti studi sotto la denominazione di *AVERT (A Very Early Rehabilitation Trial)* stanno indagando l'efficacia di un trattamento fisioterapico estremamente anticipato sul paziente in terapia intensiva, solitamente entro le 24 ore dall'accettazione in reparto.

Obiettivi Valutare l'efficacia del trattamento fisioterapico precoce, in termini di recupero fisico e funzionale, sul paziente con patologia che richieda una degenza in terapia intensiva, mettendolo a confronto con una terapia standard posticipata.

Disegno di studio Revisione sistematica basata sulla checklist del *PRISMA Statement*⁸.

Criteri di eleggibilità Studi controllati randomizzati che indaghino i cambiamenti dello stato fisico e funzionale di pazienti di età adulta allettati in terapia intensiva sottoposti ad un trattamento di mobilizzazione precoce.

Fonti di informazione PubMed e CINAHL Complete (includendo il database EBSChost di SPORTDiscus).

Risultati La ricerca e la seguente selezione ha portato all'inclusione di 4 studi^{10,11,12,13}, tutti e quattro di elevata qualità metodologica (*PEDro score*>6). La sintesi dei risultati ha evidenziato, complessivamente, una non incisività del trattamento sperimentale su tutti gli outcome presi in considerazione, rispetto al trattamento standard.

Conclusioni Allo stato attuale di ricerca scientifica non è consigliabile applicare alla pratica clinica questa tipologia di trattamento, considerando che un eventuale maggior dispendio economico per realizzarlo non sarebbe supportato da un apprezzabile miglioramento dei partecipanti.

INDICE

Efficacia del trattamento fisioterapico precoce sul recupero fisico e funzionale del paziente in terapia intensiva: revisione sistematica di studi controllati randomizzati

CAPITOLO 1: INTRODUZIONE	4
1.1 Razionale	4
1.2 Obiettivi	5
CAPITOLO 2: METODI	6
2.1 Protocollo e registrazione	6
2.2 Criteri di eleggibilità	6
2.3 Fonti di informazione	7
2.4 Ricerca	7
2.5 Selezione degli studi	9
2.6 Caratteristiche dei dati	9
2.7 Rischio di bias nei singoli studi	9
2.8 Sintesi dei risultati	10
CAPITOLO 3: RISULTATI	11
3.1 Selezione degli studi	11
3.2 Caratteristiche degli studi	11
3.3 Rischio di bias negli studi	20
3.4 Sintesi dei risultati	21
CAPITOLO 4: DISCUSSIONE	23
4.1 Sintesi delle evidenze	23
4.2 Limiti	25
4.3 Conclusioni	26
BIBLIOGRAFIA	27

CAPITOLO 1: INTRODUZIONE

1.1 Razionale

La domanda per questo studio nasce dalle mie esperienze di tirocinio passate nei tre anni di corso di studio, più precisamente da quelle trascorse in strutture che prevedevano un reparto di terapia intensiva, avendo partecipato, supervisionato dal mio tutor di tirocinio, alla presa in carico di questa tipologia di pazienti.

Considerando la situazione critica in cui si trovano questi pazienti, è veramente vantaggioso attuare una strategia riabilitativa che si basi su una ripresa all'attività fisica il più precoce possibile che possa giustificare un intervento tempestivo su un paziente in condizioni ancora precarie? La conoscenza di una risposta potrebbe avere un risvolto sull'organizzazione e l'impiego di risorse sanitarie adoperate per questa fase specifica, valutando il costo-beneficio dei risultati.

Numerosi studi negli ultimi vent'anni hanno dimostrato l'efficacia di un trattamento incentrato sul ricondizionamento fisico anche sul paziente critico.

In particolare, gli studi di *Needham*¹, *Zafiroopoulos et al.*², di *Nava*³ registrano degli esiti positivi nel contrastare la debolezza muscolare e nel migliorare le funzioni fisiche del paziente in terapia intensiva con trattamenti che comprendano la mobilitazione precoce, il cambiamento di postura e l'allenamento aerobico, mentre gli studi di *Burtin et al.*⁴ e *Schweickert et al.*⁵ evidenziano un miglioramento del recupero funzionale e dell'indipendenza funzionale del paziente oltre che un risparmio finanziario per la riduzione della durata della ventilazione meccanica. È stato inoltre accertato dallo studio di *Bailey et al.*⁶ che questa tipologia di intervento tempestivo sia sicuro e sostenibile. Sono ormai anni che questa impostazione di trattamento è diventata una pratica comune negli ospedali italiani, procedendo alla mobilitazione del paziente precocemente, già dalla fase di permanenza in terapia intensiva.

Si è quindi visto che la precocità dell'intervento sia un componente che possa influire nel modificare i risultati del trattamento del paziente in terapia intensiva, ma fino a quanto si possono trarre dei vantaggi rilevanti puntando su di esso senza che la pratica sia dannosa per il paziente?

Nel corso degli ultimi anni molti studi sotto la denominazione di *AVERT (A Very Early Rehabilitation Trial)* stanno indagando l'efficacia di un trattamento fisioterapico

estremamente anticipato sul paziente in terapia intensiva, solitamente entro le 24 ore dall'accettazione in reparto. Questi studi mettono a confronto due trattamenti diversi: uno che sottoponga il suo gruppo ad una mobilitazione precoce, e in taluni studi anche più intensa e mirata, e un altro definito standard, normalmente praticato dal reparto. È intuibile che il trattamento anticipato del gruppo sperimentale richieda un dispendio maggiore di risorse sanitarie rispetto a quello standard, questi studi hanno quindi l'onere di rispondere, oltre a se sia realmente efficace questo trattamento, alla domanda se il risultato possa essere bilanciato all'esborso economico maggiore che esso richiede.

Ad oggi si possono trovare numerosi studi recenti di questo genere sulle fonti di informazione scientifiche, segno che questo sia un argomento di forte interesse e che richieda ulteriori approfondimenti. In particolare, una revisione sistematica/metanalisi Cochrane del 2018 di *Langhorne et al.*⁷ intitolata “*Very early versus delayed mobilisation after stroke*” vuole fare un po' il punto della situazione in merito alla questione. L'obiettivo dello studio è quello di determinare se la mobilitazione precoce (iniziata il prima possibile e comunque entro le 48 ore dall'insorgenza dei sintomi) in pazienti con ictus possa migliorarne il recupero, comparandolo con un trattamento standard. La revisione indica una differenza di esiti non significativa tra i due trattamenti rispetto alla sopravvivenza, il recupero e il tempo di permanenza in ospedale, ed inoltre un potenziale incremento del rischio per i pazienti del gruppo sperimentale che richiede una ricerca ulteriore per definire meglio questi aspetti. Questa revisione vuole, quindi, contribuire ulteriormente alla ricerca scientifica in merito a questo argomento.

1.2 Obiettivi

L'obiettivo dello studio è quello di indagare l'efficacia sul recupero fisico e funzionale di un trattamento precoce di mobilitazione da parte del fisioterapista su pazienti adulti la cui patologia richiede una degenza nel reparto di terapia intensiva, a confronto di un trattamento fisioterapico standard che è posticipato rispetto a quello sperimentale, prendendo in considerazione solo studi controllati randomizzati.

CAPITOLO 2: METODI

2.1 Protocollo e registrazione

Per la redazione della revisione è stata seguita come traccia la checklist del *PRISMA Statement*⁸.

Lo studio è registrato sul deposito istituzionale delle tesi di laurea dell'Università di Bologna AMSLaurea.

2.2 Criteri di eleggibilità

Non sono stati imposti limiti su data di pubblicazione, lingua (gli studi scritti con lingue diverse dall'inglese sono stati letti nella loro versione tradotta) e tipologia di pubblicazione sugli studi da selezionare per la ricerca.

È stata presa in esame solo la popolazione adulta (sopra i 19 anni di età compresi) di entrambi i sessi appartenete a qualsiasi etnia e Stato che fosse in ricovero presso un'unità di terapia intensiva (in inglese *Intensive Care Unit*, o *ICU* in forma abbreviata) per una qualsiasi patologia che richieda questa circostanza.

L'intervento analizzato negli studi è un trattamento fisioterapico precoce, sia in termini assoluti che relativi al gruppo di controllo, che necessariamente avesse luogo prima del trattamento standard. Sulla tipologia di trattamento fisioterapico non sono stati imposti particolari limiti per la ricerca, se non che richiedesse una generica mobilitazione del paziente, intesa come movimento passivo/assistito/attivo del soggetto, e che fosse consono al tipo di patologia e fase riabilitativa del paziente, con tecniche non sperimentali, bensì approvate dalla comunità scientifica.

Il gruppo di controllo esegue invece un trattamento definito *standard* o *usual*, ovvero che ricalchi la tipologia di trattamento del gruppo di intervento ma si differenzi sostanzialmente dal fatto di essere posticipato rispetto a quest'ultimo, in accordo con l'usuale protocollo d'intervento osservato dal reparto di terapia intensiva in merito al trattamento riabilitativo/fisioterapico del paziente.

Sono stati selezionati solo studi che utilizzassero misure di outcome che potessero evidenziare il cambiamento delle condizioni fisiche e funzionali del paziente, includendo eventuali follow-up a distanza di mesi dal trattamento.

Per questa revisione sono stati accettati esclusivamente studi controllati randomizzati (*Randomised Controlled Trials* o *RCT*).

Sinteticamente i 5 fattori del modello PICOS sarebbero

Popolazione (P): persone adulte in degenza in un reparto di terapia intensiva

Intervento (I): mobilizzazione precoce

Confronto (C): trattamento standard

Outcome (O): recupero fisico e funzionale

Disegno di studio (S): studi controllati randomizzati

2.3 Fonti di informazione

La ricerca è stata condotta su tre diverse banche dati elettroniche di indirizzo medico:

PubMed, CINAHL Complete e SPORTDiscus (delle ultime due è stata eseguita una ricerca singola tramite la piattaforma di ricerca EBSCOhost).

L'ultima ricerca risale al 13 gennaio 2020.

2.4 Ricerca

È stata elaborata una stringa utilizzando le parole chiave, servendosi degli operatori booleani e del troncamento, che potessero rispecchiare i 5 fattori del PICOS. È stata utilizzata la medesima stringa per la ricerca in tutte e tre le banche dati.

Le parole chiave della stringa sono riportate secondo il linguaggio di ricerca e suddivisi secondo i componenti del PICOS nella Tabella 1.

Componente PICOS	Parole chiave e operatori booleani
Popolazione (P)	icu* OR intensive car* OR critical car* OR critical ill* OR acute ill* OR intensive therap* OR intensive treatmen* OR itu OR ccu OR hdu OR high-dependency unit* OR high dependency unit* OR ventilat* OR intubat* OR seps* OR trauma* OR shock* OR stroke* OR heart failur* OR aneurysm* OR respiratory failur* OR lung failur* OR ards OR coma* OR multiple organ dysfunction syndrom* OR organ failur* OR mods OR mof OR tof OR msf OR spinal cord injur*
AND	
Intervento (I)	(rehab* OR mobilizat* OR mobilisat* OR mobilit* OR manipul* OR manual therap* OR physical therap* OR physiotherap* OR kinesiotherap* OR exercis* OR activit* OR train* OR physical exertio*) AND earl*
AND	
Confronto (C)	usual car* OR standard car* OR routine car* OR regular car* OR usual treatmen* OR standard treatmen* OR routine treatmen* OR regular treatmen* OR usual therap* OR standard therap* OR routine therap* OR regular therap* OR control group*
AND	
Outcome (O)	function* OR recover* OR functional independence measur* OR fim OR barthel inde* OR bi OR muscle streng* OR medical research council* OR mrc OR quality of lif* OR qol OR short form-36* OR sf-36 OR duration of mechanical ventilatio* OR length of stay* OR time in rehabilitation* OR wean* OR gcs OR glasgow coma scale* OR consciousness* OR delirium* OR apache OR saps OR sofa OR hospital discharg*
AND	
Disegno di studio (S)	trial* OR randomize* OR randomise* OR randomly* OR random assignmen* OR placeb* OR rct OR blind* OR conceal*

Tabella 1. Stringa di ricerca

Sono stati inoltre utilizzati dei filtri di ricerca riportati nella Tabella 2.

Banca dati	Filtri di ricerca
PubMed	adult: 19+ years, clinical study
CINAHL Complete e SPORTDiscus	all adult, randomized controlled trials, exclude MEDLINE records

Tabella 2. Filtri di ricerca

2.5 Selezione degli studi

La selezione degli studi è stata eseguita individualmente da un solo revisore seguendo il processo di *Identificazione, Screening, Eleggibilità e Inclusione*.

Per eliminare i duplicati sono stati confrontati i risultati della ricerca su CINAHL Complete e SPORTDiscus con quelli ottenuti su PubMed utilizzando la funzione *Trova...* del browser Google Chrome, ricercando il titolo dei singoli studi per constatare se veniva o meno menzionato nella ricerca dell'altra banca dati.

È stato successivamente eseguito uno screening preliminare degli studi rimanenti dando una veloce occhiata al titolo e/o abstract per eliminare gli studi non pertinenti.

Infine, è stata valutata l'eleggibilità degli studi che hanno superato lo screening leggendo l'abstract o, se necessario, il testo completo, escludendo gli studi che non rispettassero i criteri di inclusione, motivandone specificatamente il criterio non soddisfatto.

L'intero processo di selezione è stato schematizzato con il *PRISMA Flow Diagram*⁹ al paragrafo "3.1 Selezione degli studi" (Figura 1).

2.6 Caratteristiche dei dati

I dati sono stati estrapolati dagli studi da un solo revisore e raccolti sinteticamente nelle tabelle descrittive (Tabelle 3-6) del paragrafo "3.2 Caratteristiche degli studi" e in modo narrativo nelle pagine seguenti, mentre la tabella sinottica (Tabella 7), sempre nello stesso paragrafo, riassume e mette in relazione tra loro le informazioni degli studi.

I dati riportati nelle tabelle sono i seguenti: nome del primo autore e anno di pubblicazione, disegno e paese dello studio, misura/e di outcome, caratteristiche dei trattamenti, dimensione dei gruppi (differenziando il genere), età media, distribuzione delle tipologie di ictus, punteggio della *National Institutes of Health Stroke Scale* (o *NIHSS*), tempo trascorso dall'insorgenza dell'ictus alla prima mobilitazione del paziente, durata della degenza nel reparto di terapia intensiva, numero di rivalutazioni effettuate e relativi risultati.

2.7 Rischio di bias nei singoli studi

La valutazione del rischio di bias nei singoli studi è stata eseguita da un singolo revisore applicando la *PEDro scale*, utilizzata per la valutazione della qualità metodologica degli studi controllati randomizzati.

La *PEDro scale* identifica 11 criteri per i quali un *RCT* deve venire esaminato. Per ogni criterio chiaramente soddisfatto si assegna 1 punto al punteggio totale, che è di 10/10 (il criterio 1 correlato alla validità interna dello studio non viene contato).

Di seguito i criteri della *PEDro scale*:

1. I criteri di eleggibilità sono stati specificati.
2. I soggetti sono stati assegnati in maniera randomizzata ai gruppi (negli studi crossover, è randomizzato l'ordine con cui i soggetti ricevono il trattamento).
3. L'assegnazione dei soggetti era nascosta.
4. I gruppi erano simili all'inizio dello studio per quanto riguarda i più importanti indicatori prognostici.
5. Tutti i soggetti erano "ciechi" rispetto al trattamento.
6. Tutti i terapisti erano "ciechi" rispetto al tipo di trattamento somministrato.
7. Tutti i valutatori erano "ciechi" rispetto ad almeno uno degli obiettivi principali dello studio.
8. I risultati di almeno un obiettivo dello studio sono stati ottenuti in più dell'85% dei soggetti inizialmente assegnati ai gruppi.
9. Tutti i soggetti analizzati al termine dello studio hanno ricevuto il trattamento (sperimentale o di controllo) cui erano stati assegnati oppure, se non è stato così, i dati di almeno uno degli obiettivi principali sono stati analizzati per "intenzione al trattamento".
10. I risultati della comparazione statistica tra i gruppi sono riportati per almeno uno degli obiettivi principali.
11. Lo studio fornisce sia misure di grandezza che di variabilità per almeno uno degli obiettivi principali.

La valutazione dei singoli studi è stata schematizzata nella Tabella 8 al paragrafo "3.3 Rischio di bias negli studi".

2.8 Sintesi dei risultati

I risultati dei singoli studi sono riportati sinteticamente nelle Tabelle 3-7 del paragrafo "3.2 Caratteristiche degli studi" e messi a confronto in maniera schematica nella Tabella 9 del paragrafo "3.4 Sintesi dei risultati".

CAPITOLO 3: RISULTATI

3.1 Selezione degli studi

La ricerca sulle tre banche dati ha prodotto complessivamente 456 risultati, che sono in seguito diventati 392 dopo l'eliminazione di 64 duplicati. Lo screening ha scartato 371 studi, selezionando 21 articoli dei quali è stato poi letto il testo completo per poterne valutare l'eleggibilità. Infine, gli studi eleggibili che rispettavano i criteri di inclusione erano 4. I passaggi della selezione degli studi sono stati schematizzati compilando il *PRISMA Flow Diagram* (Figura 1), nel quale si può osservare l'andamento del numero degli studi e le ragioni di esclusione degli articoli nella fase di eleggibilità.

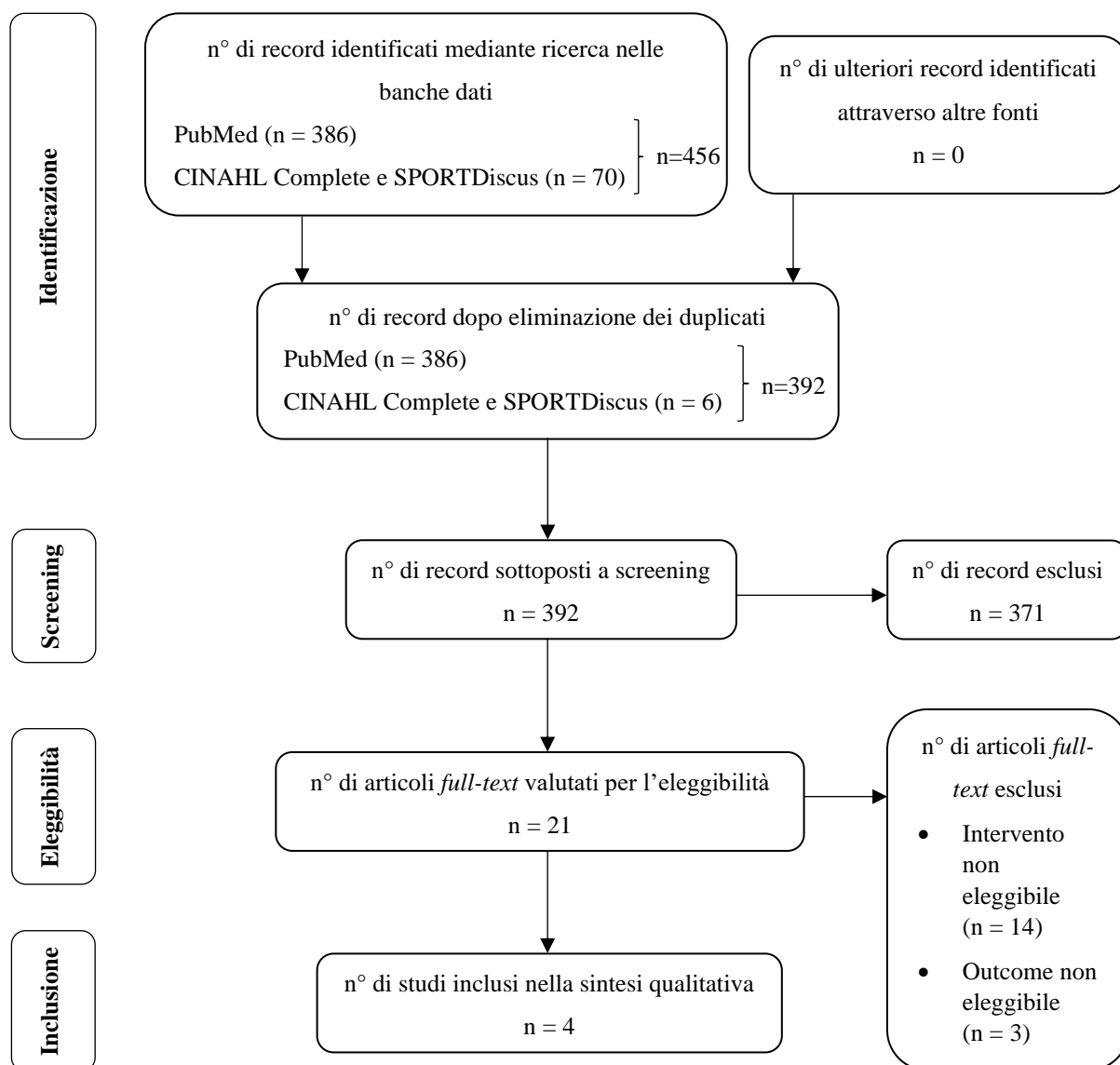


Figura 1. PRISMA Flow Diagram

3.2 Caratteristiche degli studi

Il processo di selezione degli studi ha portato all'inclusione dei seguenti quattro studi:

- *Efficacy and safety of very early mobilisation within 24 h of stroke onset (AVERT): a randomised controlled trial.*¹⁰
AVERT Trial Collaboration group - 2015
(Tabella 3)
- *Effect of very early mobilisation on functional status in patients with acute stroke: a single-blind, randomized controlled trial. Clin Rehabil.*¹¹
Chippala P, Sharma R. - 2016
(Tabella 4)
- *Randomized controlled trial of early rehabilitation after intracerebral hemorrhage stroke: difference in outcomes within 6 months of stroke.*¹²
Liu N, Cadilhac DA, Andrew NE, Zeng L, Li Z, Li J, Li Y, Yu X, Mi B, Li Z, Xu H, Chen Y, Wang J, Yao W, Li K, Yan F, Wang J. - 2014
(Tabella 5)
- *Outcome after mobilization within 24 hours of acute stroke: a randomized controlled trial.*¹³
Sundseth A, Thommessen B, Rønning OM. - 2012
(Tabella 6)

Le caratteristiche degli studi sono riportate schematicamente nelle Tabelle 3-6 e, in modo narrativo, nelle pagine successive.

	Gruppo sperimentale	Gruppo di controllo
Autore (anno di pubblicazione)	AVERT Trial Collaboration group ¹⁰ (2015)	
Disegno di studio	Studio randomizzato controllato	
Paese/i di studio	Australia, Nuova Zelanda, Malaysia, Singapore e UK	
Misura/e di outcome (scala)	<p>Outcome primario:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Disabilità nelle ADL (<i>modified Rankin Scale</i>) <p>Outcome secondari:</p> <ol style="list-style-type: none"> 2. Distribuzione dei livelli di disabilità (<i>modified Rankin Scale</i>) 3. Tempo impiegato per ottenere un cammino che permetta di percorrere 50 metri senza assistenza 4. Numero di decessi 5. Numero di eventi avversi gravi non fatali 6. Numero di eventi avversi gravi da immobilità 7. Numero di eventi avversi gravi neurologici 	
Numero del campione (%maschi/%femmine)	1054 (61/39)	1050 (61/39)
Età del campione	72,3 anni*	72,7 anni*
Tipologia di ictus (%)	Ischemico (86) Emorragico (14)	Ischemico (89) Emorragico (11)
Gravità dell'ictus secondo il punteggio della NIHSS (%)	Lieve: <8 (56) Moderato: 8-16 (30) Severo: >16 (14)	Lieve: <8 (55) Moderato: 8-16 (31) Severo: >16 (10)
Caratteristiche del trattamento	<ul style="list-style-type: none"> • Primo trattamento entro le 24 ore dall'insorgenza dell'ictus • Incentrato sulle attività fuori dal letto • Numero di sessioni di attività fuori dal letto superiore di 3 unità rispetto a quelle del gruppo di controllo 	Il programma terapeutico è a discrezione dei siti individuali
Posologia del trattamento	201,5 min./die* 108-340 min./die°	70 min./die* 32-130 min./die°
Tempo trascorso dall'insorgenza dell'ictus alla prima mobilitazione	18,5 ore* 12,8-22,3 ore°	22,4 ore* 16,5-29,3 ore°
Durata della degenza in terapia intensiva	7 giorni*	7 giorni*
Frequenza della valutazione	1 valutazione: follow-up a 3 mesi	
Risultati 1° valutazione	<p>Outcome primario:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Il gruppo di controllo ha ottenuto un miglioramento statisticamente significativo rispetto al gruppo sperimentale (p=0,004) <p>Outcome secondari:</p> <ol style="list-style-type: none"> 2. Non ci sono differenze statisticamente significative tra i gruppi (p=0,193) 3. Non ci sono differenze statisticamente significative tra i gruppi (p=0,459) 4. Non ci sono differenze statisticamente significative tra i gruppi (p=0,113) 5. Non ci sono differenze statisticamente significative tra i gruppi (p=0,194) 6. Non ci sono differenze statisticamente significative tra i gruppi (p=0,665) 7. Non ci sono differenze statisticamente significative tra i gruppi (p=0,108) 	
Risultati 2° valutazione	/	

il dato è una media
* il dato è una mediana
° il dato è uno scarto interquartile (IQR)

Tabella 3. Caratteristiche dello studio AVERT Trial Collaboration group¹⁰ (2015)

	Gruppo sperimentale	Gruppo di controllo
Autore (anno di pubblicazione)	Chippala and Sharma ¹¹ (2016)	
Disegno di studio	Studio randomizzato controllato	
Paese/i di studio	India	
Misura/e di outcome (scala)	Disabilità nelle ADL (<i>Barthel Index</i>)	
Numero del campione (%maschi/%femmine)	40 (50/50)	40 (55/45)
Età del campione	59,32 anni [#]	60,57 anni [#]
Tipologia di ictus (%)	Ischemico (80) Emorragico (20)	Ischemico (80) Emorragico (20)
Gravità dell'ictus secondo il punteggio della NIHSS (%)	Lieve: <8 (32,5) Moderato: 8-16 (55) Severo: >16 (12,5)	Lieve: <8 (35) Moderato: 8-16 (50) Severo: >16 (15)
Caratteristiche del trattamento	<ul style="list-style-type: none"> • Prima mobilitazione entro le 24 ore dall'insorgenza dell'ictus • Rotolamenti e cambi di postura a letto • Attività in posizione seduta con/senza supporto, a letto/fuori dal letto • Trasferimenti con/senza assistenza, con/senza carico • Attività in stazione eretta • Attività di <i>pre-gait</i> e <i>gait</i> + Trattamento del gruppo del controllo	<ul style="list-style-type: none"> • Mobilizzazioni attive e passive • Corretto posizionamento a letto • Attività di equilibrio da seduti • Facilitazioni per il controllo motorio di tronco e arti • Educazione del paziente e del <i>caregiver</i>
Posologia del trattamento	5-30 min. almeno 2 volte/die + 45 min. 1 volta/die	45 min. 1 volta/die
Tempo trascorso dall'insorgenza dell'ictus alla prima mobilitazione	18 ore* 16,62-19,75 ore [°]	30,5 ore* 29-35 ore [°]
Durata della degenza in terapia intensiva	8 giorni*	10 giorni*
Frequenza della valutazione	2 valutazioni: dimissione, follow-up a 3 mesi	
Risultati 1° valutazione	Il gruppo sperimentale ha ottenuto un miglioramento statisticamente significativo rispetto al gruppo di controllo (p<0,001)	
Risultati 2° valutazione	Il gruppo sperimentale ha ottenuto un miglioramento statisticamente significativo rispetto al gruppo di controllo (p<0,001)	

[#] il dato è una media

* il dato è una mediana

[°] il dato è uno scarto interquartile (IQR)

Tabella 4. Caratteristiche dello studio Chippala and Sharma¹¹ (2016)

	Gruppo sperimentale	Gruppo di controllo
Autore (anno di pubblicazione)	<i>Liu et al.</i> ¹² (2014)	
Disegno di studio	Studio randomizzato controllato	
Paese/i di studio	Cina	
Misura/e di outcome (scala)	Outcome primario: 1. Numero di decessi Outcome secondari: 2. Qualità della vita, componente fisica (<i>Short Form-36</i>) 3. Qualità della vita, componente mentale (<i>Short Form-36</i>) 4. Disabilità nelle ADL (<i>modified Barthel Index</i>) 5. Ansia (<i>Zung Self-Rated Anxiety Scale</i>)	
Numero del campione (%maschi/%femmine)	122 (54,9/45,1)	121 (57,9/42,1)
Età del campione	58,5 anni [#]	59,1 anni [#]
Tipologia di ictus (%)	Ischemico (0) Emorragico (100)	Ischemico (0) Emorragico (100)
Gravità dell'ictus secondo il punteggio della NIHSS (%)	Lieve: <8 (1,6) Moderato: 8-16 (98,4) Severo: >16 (0)	Lieve: <8 (1,7) Moderato: 8-16 (98,3) Severo: >16 (0)
Caratteristiche del trattamento	<ul style="list-style-type: none"> • Primo trattamento entro le 48 ore dall'insorgenza dell'ictus + Trattamento del gruppo del controllo 	<ul style="list-style-type: none"> • Attività di vita quotidiana • Esercizi di stretching • Elettrostimolazione • Allenamento funzionale (ripetizione di attività funzionali sistematiche)
Posologia del trattamento	60 min./die	60 min./die
Tempo trascorso dall'insorgenza dell'ictus alla prima mobilizzazione	<48 ore	>7 giorni
Durata della degenza in terapia intensiva	24 giorni [#]	34 giorni [#]
Frequenza della valutazione	2 valutazioni: follow-up a 3 e 6 mesi	
Risultati 1° valutazione	Outcome primario 1. / Outcome secondari 2. Non ci sono differenze statisticamente significative tra i gruppi (Δ medie=1,1) 3. Non ci sono differenze statisticamente significative tra i gruppi (Δ medie=0,5) 4. Non ci sono differenze statisticamente significative tra i gruppi (Δ medie=0,7) 5. Non ci sono differenze statisticamente significative tra i gruppi (Δ medie=0)	
Risultati 2° valutazione	Outcome primario 1. Il gruppo sperimentale ha ottenuto un miglioramento statisticamente significativo rispetto al gruppo di controllo (HR=4,44) Outcome secondari 2. Il gruppo sperimentale ha ottenuto un miglioramento statisticamente significativo rispetto al gruppo di controllo (Δ medie=6,4) 3. Il gruppo sperimentale ha ottenuto un miglioramento statisticamente significativo rispetto al gruppo di controllo (Δ medie=7,1) 4. Il gruppo sperimentale ha ottenuto un miglioramento statisticamente significativo rispetto al gruppo di controllo (Δ medie=12,5) 5. Il gruppo di controllo ha ottenuto un miglioramento statisticamente significativo rispetto al gruppo sperimentale (Δ medie=-6,4)	

il dato è una media
* il dato è una mediana
° il dato è uno scarto interquartile (IQR)

Tabella 5. Caratteristiche dello studio *Liu et al.*¹² (2014)

	Gruppo sperimentale	Gruppo di controllo
Autore (anno di pubblicazione)	<i>Sundseth et al.</i> ¹³ (2012)	
Disegno di studio	Studio randomizzato controllato	
Paese/i di studio	Norvegia	
Misura/e di outcome (scala)	<p>Outcome primario:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Disabilità nelle ADL (<i>modified Rankin Scale</i>) <p>Outcome secondari:</p> <ol style="list-style-type: none"> 2. Danno neurologico (<i>National Institutes of Health Stroke Scale</i>) 3. Disabilità nelle ADL (<i>modified Barthel Index</i>) 4. Numero di decessi 5. Numero di pazienti con 1 complicanza 6. Numero di pazienti con 2 o 3 complicanze 	
Numero del campione (%maschi/%femmine)	27 (41/59)	29 (48/52)
Età del campione	76,5 anni [#]	77,3 anni [#]
Tipologia di ictus (%)	Ischemico (81) Emorragico (19)	Ischemico (83) Emorragico (17)
Gravità dell'ictus secondo il punteggio della NIHSS (%)	Lieve: <8 (59) Moderato: 8-16 (19) Severo: >16 (22)	Lieve: <8 (72) Moderato: 8-16 (21) Severo: >16 (7)
Caratteristiche del trattamento	<ul style="list-style-type: none"> • Prima mobilitazione entro le 24 ore dall'insorgenza dell'ictus • Programma terapeutico standard per il trattamento di pazienti con ictus 	<ul style="list-style-type: none"> • Prima mobilitazione tra le 24 e le 48 ore dall'insorgenza dell'ictus • Programma terapeutico standard per il trattamento di pazienti con ictus
Posologia del trattamento	/	/
Tempo trascorso dall'insorgenza dell'ictus alla prima mobilitazione	13,1 ore* 8,5-25,6 ore [°]	33,3 ore* 26-39 ore [°]
Durata della degenza in terapia intensiva	/	/
Frequenza della valutazione	1 valutazione: follow-up a 3 mesi	
Risultati 1° valutazione	<p>Outcome primario:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Non ci sono differenze statisticamente significative tra i gruppi (p=0,12) <p>Outcome secondari:</p> <ol style="list-style-type: none"> 2. Il gruppo di controllo ha ottenuto un miglioramento statisticamente significativo rispetto al gruppo sperimentale (p=0,02) 3. Non ci sono differenze statisticamente significative tra i gruppi (p=0,73) 4. Non ci sono differenze statisticamente significative tra i gruppi (p=0,08) 5. Non ci sono differenze statisticamente significative tra i gruppi (p=0,93) 6. Non ci sono differenze statisticamente significative tra i gruppi (p=0,08) 	
Risultati 2° valutazione	/	

[#] il dato è una media

^{*} il dato è una mediana

[°] il dato è uno scarto interquartile (IQR)

Tabella 6. Caratteristiche dello studio *Sundseth et al.*¹³ (2012)

Il processo di selezione ha portato all'individuazione di studi che prendevano in esame solo pazienti con ictus, nonostante i criteri di eleggibilità applicati per questa revisione fossero meno restrittivi sotto questo aspetto (vedi paragrafo "2.2 Criteri di eleggibilità").

Il campione esaminato in questa revisione include un totale di 2483 pazienti con ictus ricoverati in terapia intensiva suddivisi per studio in:

- 2104 pazienti dallo studio dell'*AVERT Trial Collaboration group*¹⁰
- 80 pazienti dallo studio di *Chippala and Sharma*¹¹
- 243 pazienti dallo studio di *Liu et al.*¹²
- 56 pazienti dallo studio di *Sundseth et al.*¹³

Il campione statistico esaminato dallo studio dell'*AVERT Trial Collaboration group*¹⁰ è notevolmente più numeroso rispetto a quello degli altri 3 studi, avendo preso in considerazione pazienti di 56 *stroke unit* di 5 diversi Paesi in differenti parti del mondo. Gli studi sono ubicati in Stati asiatici e oceanici (Australia, Nuova Zelanda, Malaysia, Singapore, Cina, India) e in due Stati europei (Regno Unito, Norvegia).

La maggior parte dei pazienti dei quattro studi ha un'età compresa nella fascia 60-75 anni, in particolare gli studi dell'*AVERT Trial Collaboration group*¹⁰ e di *Sundseth et al.*¹³ includono una maggior concentrazione di pazienti più anziani rispetto agli altri due.

Gli studi hanno comparato i loro pazienti sotto diversi fattori prognostici legati alla patologia, in particolare sono state riportate nelle tabelle riassuntive delle caratteristiche degli studi (Tabelle 3-6) la distribuzione in percentuale delle due principali tipologie di ictus (ischemico ed emorragico) e dei valori di gravità dell'ictus secondo i range di punteggio della *NIHSS* (lieve, moderato e severo).

Lo studio di *Liu et al.*¹² è stato l'unico ad aver preso in esame esclusivamente pazienti con ictus emorragico, mentre la distribuzione delle tipologie di ictus dei rimanenti è generalmente uniforme tra pazienti con ictus ischemico e ictus emorragico in un rapporto di 4 a 1.

Gli studi dell'*AVERT Trial Collaboration group*¹⁰, di *Chippala and Sharma*¹¹ e di *Sundseth et al.*¹³ hanno una distribuzione abbastanza eterogenea dei livelli di gravità di ictus nei loro campioni, con una debole maggioranza di pazienti di grado lieve di ictus negli studi dell'*AVERT Trial Collaboration group*¹⁰ (56%) e di *Sundseth et al.*¹³ (66%) e di pazienti di grado moderato di ictus per lo studio di *Chippala and Sharma*¹¹ (53%). Mentre lo studio di *Liu et al.*¹² ha riportato un'omogeneità quasi assoluta di pazienti con grado moderato di ictus (98%).

I trattamenti dei gruppi sperimentali degli studi dell'*AVERT Trial Collaboration group*¹⁰ e di *Chippala and Sharma*¹¹ erano caratterizzati, oltre che dalla precocità dell'intervento fisioterapico, anche dall'impiego di un protocollo terapeutico più intensivo e specifico. Gli altri due studi di *Liu et al.*¹² e *Sundseth et al.*¹³ hanno adottato il medesimo trattamento fisioterapico standard per tutti e due i gruppi, con la sola differenza che ai pazienti del gruppo sperimentale è stato somministrato anticipatamente rispetto a quello di controllo.

Lo studio di *Liu et al.*¹² presenta inoltre delle differenze considerevoli rispetto agli altri studi riguardo il tempo intercorso tra l'insorgenza dell'ictus e il primo trattamento sia del gruppo sperimentale che di quello di controllo, impostando un intervento che cominciasse sui pazienti del primo gruppo entro le 48 ore (gli altri studi entro le 24 ore) e su quelli del secondo dopo sette giorni (gli altri studi tra le 24 ore e le 48 ore). Secondo lo studio sono le tempistiche standard adottate in terapia intensiva in Cina.

Tutti e quattro gli studi hanno effettuato un follow-up al terzo mese, inoltre lo studio di *Chippala and Sharma*¹¹ ha rivalutato il suo campione anche alla dimissione, mentre lo studio di *Liu et al.*¹² lo ha rivalutato anche a 6 mesi di distanza.

Gli outcome dei quattro studi possono essere ricondotti alle seguenti misure di esito (riportando tra parentesi le eventuali scale utilizzate per la valutazione):

- disabilità nelle ADL (*modified Rankin Scale, modified Barthel Index e Barthel Index*)
- numero di decessi e di eventi avversi
- qualità della vita (*Short Form-36*)
- performance del cammino
- stato di ansia (*Zung Self-Rated Anxiety Scale*)
- danno neurologico (*National Institutes of Health Stroke Scale*)

Gli studi dell'*AVERT Trial Collaboration group*¹⁰, di *Chippala and Sharma*¹¹ e di *Sundseth et al.*¹³ hanno adottato il *p-value* per analizzare il livello di significatività dei loro risultati, mentre lo studio di *Liu et al.*¹² ha utilizzato metodologie differenti. La differenza del numero di decessi tra i due gruppi è stata esaminata con un rapporto di rischio (*Hazard Ratio*), mentre i punteggi dei due gruppi nelle scale *Short Form-36, modified Barthel Index e Zung Self-Rated Anxiety Scale* sono stati messi a confronto osservando la differenza del valore medio del punteggio dei due gruppi nella scala in questione. Lo studio ha inoltre riportato due studi^{14,15} che attestano la significatività clinica dei risultati in merito alle scale *Short Form-36 e modified Barthel Index*, indicando una minima differenza clinicamente significativa per i punteggi della prima di 5 punti, mentre per la seconda di 2 punti.

La tabella sinottica (Tabella 7) sottostante permette un rapido confronto tra gli studi.

		<i>AVERT Trial Collaboration group</i> ¹⁰ (2015)	<i>Chippala and Sharma</i> ¹¹ (2016)	<i>Liu et al.</i> ¹² (2014)	<i>Sundseth et al.</i> ¹³ (2012)
Disegno di studio		Studio randomizzato controllato	Studio randomizzato controllato	Studio randomizzato controllato	Studio randomizzato controllato
Popolazione	Numero (sperimentale/controllo)	1054/1050	40/40	122/121	27/29
	Età (sperimentale/controllo)	72/73 anni*	59/61 anni [#]	59/59 anni [#]	77/77 anni [#]
Intervento	Caratteristiche	Trattamento incentrato su attività fuori dal letto e più intenso di quello standard	Trattamento incentrato su attività a richiesta funzionale crescente e più intenso di quello standard	Trattamento standard della struttura per pazienti con ictus	Trattamento standard della struttura per pazienti con ictus
	Tempo insorgenza ictus - 1° mobilitazione	18,5 ore*	18 ore*	<48 ore	13,1 ore*
Controllo	Caratteristiche	Trattamento standard della struttura per pazienti con ictus	Trattamento standard della struttura per pazienti con ictus	Trattamento standard della struttura per pazienti con ictus	Trattamento standard della struttura per pazienti con ictus
	Tempo insorgenza ictus - 1° mobilitazione	22,4 ore*	30,5 ore*	>7 giorni	33,3 ore*
Outcome	Misure	Disabilità, performance cammino, decessi, eventi avversi	Disabilità	Decessi, qualità della vita, disabilità, ansia	Disabilità, danno neurologico, decessi, eventi avversi
	Valutazioni	1 (3 mesi)	2 (dimissione, 3 mesi)	2 (3 mesi, 6 mesi)	1 (3 mesi)
	Risultati	Disabilità: rilevato miglioramento statisticamente significativo del gruppo di controllo	Disabilità (dimissione e 3 mesi): rilevato miglioramento statisticamente significativo del gruppo sperimentale	Decessi, qualità della vita, disabilità (6 mesi): rilevato miglioramento statisticamente significativo del gruppo sperimentale Ansia (6 mesi): rilevato miglioramento statisticamente significativo del gruppo di controllo	Danno neurologico: rilevato miglioramento statisticamente significativo del gruppo di controllo

il dato è una media
* il dato è una mediana
° il dato è uno scarto interquartile (IQR)

Tabella 7. Tabella sinottica

3.3 Rischio di bias negli studi

I punteggi della *PEDro scale* degli studi, scala per la valutazione metodologica degli *RCT*, sono riportati nella seguente Tabella 8.

Studio	Criterio											Totale
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
<i>AVERT Trial Collaboration group</i> ¹⁰ (2015)	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	No	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	9/10
<i>Chippala and Sharma</i> ¹¹ (2016)	Sì	Sì	Sì	Sì	No	No	Sì	Sì	No	Sì	Sì	7/10
<i>Liu et al.</i> ¹² (2014)	Sì	Sì	Sì	Sì	No	No	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	8/10
<i>Sundseth et al.</i> ¹³ (2012)	Sì	Sì	Sì	Sì	No	No	Sì	No	Sì	Sì	Sì	7/10

Tabella 8. Rischio di bias negli studi

Tutti gli studi hanno ottenuto un punteggio uguale o maggiore al 7 quindi possono essere tutti considerati di alta qualità metodologica.

Solo lo studio dell'*AVERT Trial Collaboration group*¹⁰ ha soddisfatto il criterio 5 riguardante la cecità dei pazienti rispetto al trattamento, mentre nessuno studio ha soddisfatto il criterio 6 riguardante la cecità dei terapisti rispetto al trattamento.

3.4 Sintesi dei risultati

I risultati degli studi sono stati sinteticamente divisi nella Tabella 9 per misura di outcome e classificati in:

- **Positivi:** il gruppo sperimentale ha ottenuto un miglioramento statisticamente significativo rispetto al gruppo di controllo.
- **Neutri:** non ci sono differenze statisticamente significative tra i gruppi.
- **Negativi:** il gruppo di controllo ha ottenuto un miglioramento statisticamente significativo rispetto al gruppo sperimentale.

	<i>AVERT Trial Collaboration group</i> ¹⁰ (2015)	<i>Chippala and Sharma</i> ¹¹ (2016)	<i>Liu et al.</i> ¹² (2014)	<i>Sundseth et al.</i> ¹³ (2012)
Disabilità	Negativo	Positivo/Positivo	Neutro/Positivo	Neutro
Decessi	Neutro		Positivo	Neutro
Eventi avversi	Neutro			Neutro
Performance cammino	Neutro			
Qualità della vita			Neutro/Positivo	
Ansia			Neutro/Negativo	
Danno neurologico				Negativo

Tabella 9. Sintesi dei risultati

La significatività statistica dei risultati degli studi dell'*AVERT Trial Collaboration group*¹⁰, di *Chippala and Sharma*¹¹ e di *Sundseth et al.*¹³ è stata impostata a un *p-value* <0,05, mentre per definire la significatività statistica dei risultati dello studio di *Liu et al.*¹² ci si è attenuti alla valutazione dello stesso in merito alla dimensione dell'effetto (visualizzato come rapporto di rischio e differenza tra valori medi) relazionato alla scala considerata^{12,14,15}.

Tutti i risultati sono riferiti al follow-up di 3 mesi. Per gli studi di *Chippala and Sharma*¹¹ e *Liu et al.*¹², che oltre al follow-up di 3 mesi prevedevano una seconda rivalutazione alla dimissione dal reparto di terapia intensiva per il primo studio e per il secondo ad un follow-up di 6 mesi, i risultati sono stati visualizzati nella tabella separati da una sbarra, in ordine temporale di conseguimento della valutazione.

Per il risultato del numero di decessi dello studio di *Liu et al.*¹² è stato inserito un unico dato riferito al follow-up di 6 mesi, essendo l'unico dei due calcolato con un'elaborazione statistica, ma lo stesso risultato positivo si può estendere a maggior ragione anche al periodo 0-3 mesi siccome dalla *flow chart* dei pazienti dello studio in questione risulta che nel periodo 0-3 mesi ci siano stati per il gruppo sperimentale 1 decesso e 1 ritiro mentre per il gruppo di controllo 10 decessi. Siccome nel periodo 3-6 mesi ci sono stati ulteriori 2 decessi per entrambi i gruppi si può verosimilmente pensare che il risultato dell'analisi statistica a 3 mesi di follow-up sarebbe stato uguale se non maggiormente positivo rispetto a quello riscontrato al follow-up di 6 mesi.

CAPITOLO 4: DISCUSSIONE

4.1 Sintesi delle evidenze

I risultati raccolti in questa revisione sul trattamento fisioterapico precoce in terapia intensiva portano a delle conclusioni discordanti in merito all'efficacia in termini di recupero fisico e funzionale del paziente nel medio e lungo periodo.

In particolare, al follow-up di 3 mesi, preso in considerazione in tutti e quattro gli studi, i risultati per outcome sono stati i seguenti:

- per lo stato di disabilità nelle ADL, indagato in tutti e 4 gli studi, si registra 1 studio positivo, 2 neutri e 1 negativo (25% positivi, 50% neutri, 25% negativi)
- per il numero di decessi, indagato in 3 studi, si registra 1 studio positivo e 2 neutri (33% positivi, 66% neutri)
- per il numero di eventi avversi, indagato in 2 studi, si registrano 2 studi neutri (100% neutri)
- per la performance del cammino si registra 1 studio neutro
- per la qualità della vita si registra 1 studio neutro
- per lo stato d'ansia si registra 1 studio neutro
- per il danno neurologico si registra 1 studio negativo

Guardando ad altre finestre temporali, lo studio di *Chippala and Sharma*¹¹ registra un risultato positivo del suo gruppo sperimentale per il grado di abilità nelle ADL anche alla dimissione dei pazienti dal reparto di terapia intensiva, che è stata attorno agli 8 giorni in base alla mediana dei giorni di permanenza in terapia intensiva dei pazienti.

Anche il follow-up di 6 mesi dello studio di *Liu et al.*¹² ha riportato dei risultati positivi per il gruppo sperimentale per gli outcome relativi al numero di decessi, disabilità nelle ADL e qualità della vita, mentre un risultato negativo per lo stesso gruppo è stato riscontrato nello stato d'ansia dei pazienti.

C'è quindi una eterogeneità dei risultati, la maggior parte dei quali ci indica una debole differenza tra i due trattamenti messi a confronto tale da non poter privilegiare né uno né l'altro, e si rilevano per di più anche alcuni casi di maggior miglioramento del gruppo di controllo rispetto a quello sperimentale.

I risultati delle misure di esito che sono state esaminate da singoli studi (performance del cammino, qualità della vita, stato d'ansia, danno neurologico) hanno scarsa valenza, risultando quindi prove inconcludenti.

I risultati degli outcome presi in esame da più di uno studio, ad esclusione del numero di eventi avversi che ha segnalato il 100% di studi con valenza neutra ma essendo indagato da solo due studi la significatività è appena accettabile, non hanno una coerenza sufficiente dei risultati per poter dare delle risposte univoche ai quesiti, risultando anch'esse, quindi, come prove inconcludenti.

Bisogna inoltre far notare che nonostante siano tutti e quattro gli studi caratterizzati da alta qualità metodologica (*PEDro score*>6), lo studio dell'*AVERT Trial Collaboration group*¹⁰, considerando che il suo campione è considerevolmente più grande rispetto a quello degli altri studi e per di più distribuito in più *stroke unit* di stati differenti ed è stato inoltre lo studio con il *PEDro score* maggiore (*PEDro score*=9) e l'unico studio che prevedesse la cecità dei suoi pazienti, è plausibile ritenerlo di maggiore potenza statistica rispetto agli altri tre, portandomi quindi a prenderlo in maggior considerazione rispetto agli altri studi, che potrebbero aver subito una distorsione dei risultati per il relativamente basso numero di partecipanti.

È interessante notare che lo studio in questione (*AVERT Trial Collaboration group*¹⁰) sia uno dei due studi (l'altro è quello di *Chippala and Sharma*¹¹) il cui trattamento del gruppo sperimentale prevedeva oltre la precocità d'intervento anche un decisivo aumento di intensità e frequenza della terapia fisioterapica (la mediana del tempo giornaliero del trattamento sperimentale è di 201,5 min./die, contro i 70 min./die di quello di controllo), utilizzando quindi ancor di più degli altri studi maggiori risorse sanitarie per gestire il suo gruppo sperimentale. I risultati ottenuti da questo studio sono però tutti di valenza neutra o negativa, registrando un rapporto di costo-beneficio estremamente sbilanciato verso le spese.

Un'altra considerazione da fare è che lo studio di *Liu et al.*¹² al suo follow-up di 6 mesi ha segnato un miglioramento del suo gruppo sperimentale per tutte le misure di esito esaminate, a parte per l'outcome relativo allo stato di ansia dei pazienti che ha registrato un peggioramento dello stesso gruppo. Rispetto al follow-up di 3 mesi dello stesso studio, che aveva fatto registrare risultati senza differenze significative tra i due gruppi per quasi tutti gli outcome, la situazione è cambiata portando a dei risultati più netti. Potrebbe essere indice di una maggiore appropriatezza della rivalutazione del campione dopo un periodo di tempo più ampio rispetto ai 3 mesi, scelta che potrebbe essere giustificata dal fatto che i risultati di una riabilitazione da ictus si evidenziano solo più avanti nel tempo, essendo una patologia cronica

che si modifica nel corso dei mesi. Bisogna comunque ricordarsi che lo studio di *Liu et al.*¹² presenta delle differenze rispetto agli altri studi, soprattutto nell'impostazione dei trattamenti per i due gruppi (vedi paragrafo "3.2 Caratteristiche degli studi").

Potrebbe essere quindi interessante, nell'ottica di una ricerca futura, indagare periodi di follow-up più estesi per constatare se ci sia una modificabilità maggiore delle variabili osservate in tempi di recupero più lunghi. Un altro spunto di ricerca è quello di adottare strategie che permettano sia la cecità del paziente, misura adottata solo dallo studio dell'*AVERT Trial Collaboration group*¹⁰, che quella del terapeuta, garantendo un rischio di bias degli studi sensibilmente inferiore.

Valutando il rapporto costo-beneficio delle prove scaturite da questo studio si può affermare che complessivamente i probabili costi aggiuntivi impiegati per il trattamento del gruppo sperimentale non trovano giustificazione in un reale beneficio riscontrabile nel miglioramento del recupero dello stesso, e, anzi, in alcuni casi un maggior investimento di denaro e tempo in questo trattamento anticipato può portare a un peggioramento delle condizioni dei pazienti nei tre mesi successivi.

Questa considerazione mi porta, quindi, a sconsigliare l'impiego di un trattamento fisioterapico precoce nella pratica clinica alle condizioni attuali, in attesa di ricerche ulteriori.

4.2 Limiti

Tra i limiti di questo studio c'è la mancanza di affidabilità inter-operatore. Essendo questa una tesi di laurea, tutti i passaggi ricerca, selezione e valutazione degli studi sono stati eseguiti da un singolo revisore senza confronto di risultati.

Un altro limite è quello di aver eseguito la sintesi di risultati in modo narrativo, senza l'impiego di una valutazione qualitativa delle evidenze seguendo un metodo standard quale il metodo GRADE.

Inoltre, non avendo definito in modo più chiaro le tipologie di outcome da prendere in considerazione durante la ricerca nelle banche dati, dando quindi molta libertà alla varietà di risultati che lo studio poteva accogliere, lo studio ha raccolto molti risultati di outcome di natura diversa ma che raramente sono stati indagati da più studi, generando delle evidenze di scarso rilievo.

Inoltre, gli studi presentano diverse differenze, descritte al paragrafo "3.2 Caratteristiche degli studi", che potrebbero aver influito sulla validità complessiva dei risultati della revisione.

4.3 Conclusioni

L'impiego del trattamento fisioterapico precoce sul paziente in terapia intensiva, in particolare con ictus, ha generalmente prodotto risultati per tutti gli outcome esaminati (disabilità nelle ADL, numero di decessi ed eventi avversi, performance del cammino, qualità della vita, stato d'ansia e danno neurologico) comparabili alla sua controparte.

Risulta quindi poco incisivo ai fini del recupero e quindi sconsigliabile, considerando soprattutto il bilancio negativo del rapporto costo-beneficio, l'adozione di questa tipologia di trattamento nella pratica clinica.

Un trattamento standard che non abbia come presupposto la tempestività di intervento ma che contenga comunque dell'attività fisica già dalla permanenza in terapia intensiva, corrispondente alla prassi che ho potuto osservare e praticare nelle mie esperienze di tirocinio, sembra essere ugualmente valido.

Ulteriori ricerche future dovranno determinare l'impatto del trattamento in un periodo di tempo più lungo, includendo follow-up più lunghi (>3 mesi).

BIBLIOGRAFIA

1. Needham DM. Mobilizing patients in the intensive care unit: improving neuromuscular weakness and physical function. *JAMA*. 2008 Oct 8;300(14):1685-90. doi: 10.1001/jama.300.14.1685.
2. Zafiroopoulos B, Alison JA, McCarren B. Physiological responses to the early mobilisation of the intubated, ventilated abdominal surgery patient. *Aust J Physiother*. 2004;50(2):95-100.
3. Nava S. Rehabilitation of patients admitted to a respiratory intensive care unit. *Arch Phys Med Rehabil*. 1998 Jul;79(7):849-54.
4. Burtin C, Clerckx B, Robbeets C, Ferdinande P, Langer D, Troosters T, Hermans G, Decramer M, Gosselink R. Early exercise in critically ill patients enhances short-term functional recovery. *Crit Care Med*. 2009 Sep;37(9):2499-505. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181a38937.
5. Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS, Nigos C, Pawlik AJ, Esbrook CL, Spears L, Miller M, Franczyk M, Deprizio D, Schmidt GA, Bowman A, Barr R, McCallister KE, Hall JB, Kress JP. Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2009 May 30;373(9678):1874-82. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60658-9. Epub 2009 May 14
6. Bailey P, Thomsen GE, Spuhler VJ, Blair R, Jewkes J, Bezdjian L, Veale K, Rodriquez L, Hopkins RO. Early activity is feasible and safe in respiratory failure patients. *Crit Care Med*. 2007 Jan;35(1):139-45.
7. Langhorne P, Collier JM, Bate PJ, Thuy MN, Bernhardt J. Very early versus delayed mobilisation after stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Oct 16;10:CD006187. doi: 10.1002/14651858.CD006187.pub3.
8. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *BMJ*. 2009; 339: b2535.
9. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ* 2009; 339: b2700.

10. AVERT Trial Collaboration group. Efficacy and safety of very early mobilisation within 24 h of stroke onset (AVERT): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015 Jul 4;386(9988):46-55.
11. Chippala P, Sharma R. Effect of very early mobilisation on functional status in patients with acute stroke: a single-blind, randomized controlled trial. *Clin Rehabil*. 2016 Jul;30(7):669-75
12. Liu N, Cadilhac DA, Andrew NE, Zeng L, Li Z, Li J, Li Y, Yu X, Mi B, Li Z, Xu H, Chen Y, Wang J, Yao W, Li K, Yan F, Wang J. Randomized controlled trial of early rehabilitation after intracerebral hemorrhage stroke: difference in outcomes within 6 months of stroke. *Stroke*. 2014 Dec;45(12):3502-7.
13. Sundseth A, Thommessen B, Rønning OM. Outcome after mobilization within 24 hours of acute stroke: a randomized controlled trial. *Stroke*. 2012 Sep;43(9):2389-94.
14. Wyrwich KW, Tierney WM, Babu AN, Kroenke K, Wolinsky FD. A comparison of clinically important differences in health-related quality of life for patients with chronic lung disease, asthma, or heart disease. *Health Serv Res*. 2005 Apr;40(2):577-91
15. Quinn TJ, Langhorne P, Stott DJ. Barthel index for stroke trials: development, properties, and application. *Stroke*. 2011 Apr;42(4):1146-51. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.598540. Epub 2011 Mar 3.