

ALMA MATER STUDIORUM - UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

SCUOLA DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea in Fisioterapia

Efficacia della terapia con ventilazione percussiva intrapolmonare (IPV) per il trattamento delle atelettasie determinate da patologie acute in setting ospedaliero e di cura intensiva pediatrica e neonatale: una revisione sistematica della letteratura

Tesi di Laurea in Terapia Occupazionale

Presentata da:

Francesca Benzi

Matricola 941731

Relatore:

Prof.ssa Barbara Maghini

Anno Accademico: 2021/2022

Sessione II

ABSTRACT

Background: L'atelettasia è una complicanza patologica che porta al collasso del parenchima polmonare e il trattamento varia a seconda della durata e della gravità della patologia causale. Nella popolazione pediatrica e neonatale la tipologia più frequente di atelettasia è quella conseguente all'ostruzione del muco e, tra le patologie acute alla base di tale ostruzione, una delle più diffuse è la bronchiolite. Allo stato attuale, non vi sono evidenze che forniscano prove convincenti a sostegno dell'uso routinario di qualsiasi trattamento nella gestione acuta di questa tipologia di pazienti. L'IPV è una forma di ventilazione oscillatoria che somministra piccoli volumi correnti ad alte frequenze per favorire la disostruzione bronchiale e reclutare regioni polmonari atelettasiche. Nonostante l'uso sempre più diffuso dell'IPV come ACT in numerosi contesti clinici, in letteratura pare vi sia una scarsità di dati a supporto della sua efficacia.

Obiettivo: Valutare le prove di efficacia a favore dell'IPV per la clearance delle vie aeree e per il miglioramento della compliance polmonare, nella popolazione pediatrica e neonatale con evidenze diagnostiche di atelettasia determinata da patologie acute.

Metodi: La revisione è stata redatta secondo la checklist del PRISMA Statement. La ricerca è stata condotta dal 1 Ottobre 2022 al 20 Febbraio 2023, consultando le banche dati biomediche Cochrane Library, PubMed, PEDro, Scopus e Web of Science. La ricerca è stata limitata a studi clinici randomizzati e controllati, con full-text reperibile in lingua italiana o inglese e senza limiti temporali. Un solo autore indipendente ha estratto i dati. La qualità metodologica è stata valutata con la PEDro scale, mentre la sintesi dei dati è stata effettuata in forma qualitativa.

Risultati: Tre RCT hanno soddisfatto i criteri di eleggibilità e sono stati inclusi nella Revisione. Il punteggio medio alla PEDro scale di 7.3/10 ha rilevato alta qualità metodologica degli articoli. I risultati hanno mostrato miglioramenti circa il grado di atelettasia (Atelectasis Scoring System), i punteggi di gravità clinica (Wang) e il tempo di dimissione. Tuttavia le differenze non sempre si sono rivelate significative. Non sono stati registrati eventi avversi legati alla terapia con IPV.

Conclusioni: L'IPV può ridurre il grado di atelettasia e la durata della degenza ospedaliera, migliorando la clearance delle vie aeree e la compliance polmonare in tale popolazione. Tuttavia, sono necessari ulteriori studi, preferibilmente multicentrici, per conferire maggiore certezza alle evidenze.

Parole chiave: *“Pulmonary Atelectasis”, “Bronchiolitis”, “Intrapulmonary Percussive Ventilation”, “IPV”, “Airway Clearance”, “Lung Compliance”, “Pediatric Patients”, “Neonatal Patients”.*

ABSTRACT (English)

Background: Atelectasis is a pathological complication that leads to collapse of lung parenchyma and the treatment varies depending on the duration and severity of the underlying pathology. In the pediatric and neonatal population, the most frequent type of atelectasis is that resulting from mucus obstruction, and among the pathologies underlying such obstruction, one of the most common is acute bronchiolitis. Currently, there is no evidence that provides convincing proof in support of the routine use of any treatment in the acute management of this type of patient. IPV is a form of oscillatory ventilation that delivers small tidal volumes at high frequencies to promote bronchial de-obstruction and recruit atelectatic lung regions. Despite the increasingly widespread use of IPV as an ACT in many clinical settings, there appears to be a scarcity of data supporting its efficacy in the literature.

Objective: To evaluate the efficacy of IPV in clearing airways and improving lung compliance in the pediatric and neonatal population with diagnostic evidence of atelectasis caused by acute pathology.

Methods: The review was prepared according to the PRISMA Statement checklist. The research was performed from 1 October 2022 to 20 February 2023, consulting the Cochrane Library, PubMed, PEDro, Scopus and Web of Science biomedical databases. The research was limited to Randomized Controlled Trials (RCTs), with Italian or English full-text and without time limits. A single independent author extracted the data. Methodological quality was assessed using the PEDro scale, while data synthesis was performed qualitatively.

Results: Three RCTs met the eligibility criteria and were included in the review. The mean PEDro score of 7.3/10 revealed high methodological quality of the articles. The results showed improvements in atelectasis grade (Atelectasis Scoring System), clinical severity scores (Wang), and length of hospital stay. However, the differences were not always statistically significant. No adverse events related to IPV therapy were recorded.

Conclusions: IPV may reduce the degree of atelectasis and length of hospital stay, improving airway clearance and lung compliance in this population. However, further studies, preferably multicenter, are necessary to confer greater certainty to the evidence.

Keywords: "Pulmonary Atelectasis", "Bronchiolitis", "Intrapulmonary Percussive Ventilation", "IPV", "Airway Clearance", "Lung Compliance", "Pediatric Patients", "Neonatal Patients"

INDICE

1. BACKGROUND	8
1.1 Razionale dello studio.....	8
1.1.1 Atelettasia polmonare.....	8
1.1.2 Bronchiolite acuta.....	11
1.1.3 Tecniche di trattamento.....	12
1.1.4 Ventilazione percussiva intrapolmonare (IPV)	17
1.2 Obiettivo dello studio.....	21
2. MATERIALI E METODI	22
2.1 Criteri di inclusione degli studi.....	22
2.2 Strategia di ricerca	25
2.3 Estrazione dei dati.....	28
2.4 Valutazione del rischio di bias degli studi.....	30
2.5 Analisi e sintesi dei dati	31
3. RISULTATI.....	32
3.1 Selezione degli studi	32
3.2 Caratteristiche degli studi inclusi.....	33
3.3 Rischio di bias degli studi inclusi.....	38
3.4 Risultati e conclusioni degli studi inclusi	39
3.5 Certezza delle evidenze	44
4. DISCUSSIONE	46
4.1 Sintesi delle evidenze	46
4.2 Limiti della revisione.....	50
4.3 Implicazioni delle evidenze	52
5. CONCLUSIONI	53
 ALLEGATI.....	 54
 BIBLIOGRAFIA	 55

1. BACKGROUND

1.1 Razionale dello studio

1.1.1 Atelettasia polmonare

Il termine atelettasia descrive lo stato di collasso di un segmento, di un lobo o dell'intero parenchima polmonare, dovuto alla perdita d'aria contenuta negli alveoli. Questa condizione patologica è solitamente associata a diversi disturbi polmonari e toracici e non rappresenta una malattia di per sé, ma la manifestazione clinica di una malattia sottostante. Tale complicanza può comprendere una vasta gamma di variazioni fisiopatologiche tra cui le micro-atelettasie, non visibili alla radiografia, e le macro-atelettasie, che sono invece riconoscibili alla radiografia poiché caratterizzate da alterazioni tipiche, quali appunto la perdita segmentale e il collasso lobare o totale del polmone¹. Lo sviluppo di atelettasia è associato a: ridotta compliance polmonare, compromissione dell'ossigenazione, aumento della resistenza vascolare polmonare e sviluppo di lesioni polmonari². Patologie che possono facilitare lo sviluppo dell'atelettasia sono: fibrosi cistica, malattie neurologiche, discinesia ciliare primaria, broncomalacia e malattie polmonari croniche³. Altre cause, più rare, di atelettasia possono essere: malattie neuromuscolari (atrofia muscolare spinale o malattia di Werdnig-Hoffmann), distrofie muscolari o sindrome di Guillain-Barré⁴. È una condizione comune anche nel paziente chirurgico e può causare vari gradi di difetti negli scambi gassosi e compromissione della meccanica respiratoria durante e dopo l'intervento⁵. La stessa anestesia generale è associata allo sviluppo di atelettasia polmonare⁶. Si verifica come conseguenza di tutte quelle condizioni in cui l'aria non riesce a raggiungere gli alveoli, come: bassi volumi polmonari per tempi prolungati, secrezioni o altre ostruzioni che impediscono l'afflusso d'aria agli alveoli e ipoventilazione polmonare⁷. I segni e i sintomi sono spesso aspecifici, variabili in base alla patologia causale. Quelli più frequenti sono: tosse, produzione di secrezioni e leggera febbre, solitamente legata all'infiammazione delle vie ostruite. Se l'atelettasia è particolarmente estesa, si possono avere anche: dispnea, tachicardia, tachipnea, dolore pleurico, cianosi centrale, respiro sibilante e ridotta espansione della parete toracica⁷. Nel caso in cui le patologie alla base siano infezioni, la presenza di atelettasia non modificherebbe il quadro clinico a meno che l'area ostruita non sia particolarmente ampia. La gravità dei sintomi dipende non solo dal calibro del bronco occluso, ma anche da eventuali processi infiammatori che

potrebbero instaurarsi⁸. Data la sintomatologia non specifica, l'identificazione clinica dell'atelettasia rimane complessa e implica il riconoscimento dei meccanismi fisiopatologici attraverso i quali si è sviluppata⁹. Per documentare la presenza, l'estensione e la distribuzione di atelettasia sono obbligatorie radiografie del torace che utilizzino entrambe le proiezioni, sia antero-posteriore che laterale.

I meccanismi fisiopatologici alla base dell'atelettasia sono:

- Ostruzione delle vie aeree che porta ad una mancata ventilazione delle vie aeree distali e al completo assorbimento da parte del flusso sanguigno polmonare del gas intrappolato. Quando si ha atelettasia per ostruzione completa, i gas vengono assorbiti dal sangue che percola nella regione polmonare interessata e il tasso di assorbimento dipende dalla solubilità del gas: l'azoto atmosferico e l'elio vengono assorbiti in 2-3 ore, mentre l'ossigeno entro pochi minuti. Per questo motivo le atelettasie sono più comuni quando vengono somministrate alte concentrazioni di ossigeno al paziente.

- Compressione del parenchima polmonare che determina un aumento della tensione superficiale, produce un'estrusione di gas fuori dagli alveoli e riduce la capacità del parenchima coinvolto di rigonfiare. L'ostruzione intrabronchiale può essere esogena (dovuta a corpi estranei o istoplasmosi) o endogena (dovuta a: polipi, papillomi, adenomi, granulomi, tappi mucosi, fibrosi cistica, displasia broncopolmonare, bronchiectasie o versamento pleurico). La compressione bronchiale estrinseca può causare una compressione dei bronchi adiacenti. Il processo più comune alla base di questa condizione è l'ingrossamento dei linfonodi ilari o mediastinici dovuto a malattie come tubercolosi, sarcoidosi, sindrome da immunodeficienza, linfomi o metastasi. Altre condizioni che potrebbero causare la compressione polmonare sono: cardiomegalia (nelle cardiopatie congenite), chilotorace, emotorace, pneumotorace o anomalie congenite del diaframma.

- Carenza o disfunzione del tensioattivo (o surfattante polmonare) che ricopre tutta la superficie alveolare ed è composto da: fosfolipidi (principalmente fosfatidilcolina), lipidi neutri e apoproteine specifiche (denominate proteine del surfattante A, B, C e D). La principale funzione è quella di ridurre la tensione superficiale alveolare, stabilizzando gli alveoli e prevenendo quindi il collasso alveolare². Eventuale disfunzione o carenza del tensioattivo, comporterebbe un aumento della tensione superficiale alveolare con conseguente atelettasia diffusa. La causa più comune di insufficiente produzione di surfattante è la malattia delle membrane ialine polmonari

(HMD). Altre condizioni cliniche che potrebbero determinarne una disfunzione sono: polmonite, edema polmonare o sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS).

Nella **popolazione neonatale e pediatrica** la tipologia più frequente di atelettasia è quella ostruttiva, principalmente come conseguenza dell'ostruzione del muco¹⁰. Il polmone in via di sviluppo è particolarmente propenso all'atelettasia una volta che si sviluppa un'ostruzione delle vie aeree. In età pediatrica, infatti, le vie aeree sono più piccole e maggiormente predisposte al collasso, la parete toracica è più compliante e la ventilazione collaterale, attraverso i pori intra-alveolari e bronchiolo-alveolari, non è completamente sviluppata¹¹. Se gli alveoli sono collassati, per rigonfiarli è necessario uno sforzo maggiore rispetto a quando sono pieni di aria e questo sforzo aumenta con l'aumentare della durata temporale del collasso. Per questo, la diagnosi e la gestione precoce di atelettasia nei pazienti neonatali e pediatrici è importante per ottimizzarne la risoluzione e prevenire l'atelettasia permanente con possibilità di danno polmonare irrecuperabile.

Il principale obiettivo è quello di evitare il barotrauma, ossia il danno tissutale conseguente all'impiego di alte pressioni d'insufflazione oppure conseguente al prodursi di elevate pressioni trans polmonari, come ad esempio nel caso di mancata sincronia tra ventilatore e paziente.

Il **trattamento** dell'atelettasia varia a seconda della durata e della gravità della patologia causale. Eventuale persistenza o refrattarietà al trattamento, dovrebbe portare a una valutazione tempestiva per identificare il meccanismo causale, garantendo un approccio adeguato¹⁰. Nella popolazione pediatrica e neonatale con malattie neuromuscolari, debolezza dei muscoli respiratori o tosse compromessa, le tecniche di fisioterapia toracica convenzionale (CPT), pressione espiratoria positiva (PEEP) e ventilazione percussiva intrapolmonare (IPV) non possono essere raccomandate a causa di insufficienti prove in letteratura¹¹.

Dai dati riportati in letteratura, l'atelettasia non dispone di un trattamento gold standard nemmeno per quanto riguarda i pazienti pediatrici e neonatali non affetti da malattie genetiche, neuromuscolari o patologie cronic-ostruttive¹².

La distinzione tra pazienti con atelettasia dovuta ad una patologia causale diagnosticata e pazienti con atelettasia dovuta a condizioni acute è importante. Una condizione del parenchima polmonare già in sé patologica, infatti, oltre ad aumentare la probabilità della complicità atelettasica, incide negativamente anche sui processi di guarigione di tale tessuto. Per cui, anche per quanto riguarda il trattamento

(strettamente relazionato alla condizione che ha determinato atelettasia), è doveroso fare un distinguo rispetto alle tecniche usate nelle due diverse condizioni di pazienti atelettasici.

Una patologia acuta che spesso porta alla complicità atelettasica è la bronchiolite acuta.

1.1.2 Bronchiolite acuta

La bronchiolite è una patologia infiammatoria acuta a carico dei bronchioli su base infettiva e ad andamento stagionale. L'eziologia è virale e il patogeno più frequentemente coinvolto è il Virus Respiratorio Sinciziale (VRS), responsabile del 50 - 80% dei casi, con un picco epidemico in inverno e inizio primavera¹³. Altri fattori di rischio riconosciuti sono: malattie congenite, immunodeficienze, prematurità¹⁴ e fumo, in particolare quello materno durante la gravidanza¹⁵.

Colpisce prevalentemente soggetti di età inferiore ai 2 anni, con un picco tra i 3 e i 6 mesi ed è l'infezione del tratto respiratorio inferiore, più comune nel primo anno di vita¹⁶. Nella maggior parte dei casi la malattia si presenta in forma lieve, con un decorso di due settimane circa ed è quindi possibile la gestione al domicilio¹⁴. Tuttavia in caso di peggioramento dello stato di salute con segni e sintomi quali apnea, distress respiratorio severo, cianosi centrale, saturazione di ossigeno < 92% e frequenza respiratoria superiore a 60 atti/minuto, si rende necessaria l'ospedalizzazione¹⁶. Circa il 3% dei pazienti affetti viene ricoverato. La maggior parte dei ricoveri ha comunque un decorso tranquillo, poiché la bronchiolite è generalmente una condizione autolimitante. Tuttavia, circa il 2 - 6% richiede il ricovero in un'unità di terapia intensiva pediatrica (PICU) e, di questa percentuale, il 2 - 3% richiede ventilazione meccanica invasiva.

Nonostante l'elevato tasso di ospedalizzazione associato alla bronchiolite (nel mondo industrializzato i soggetti di età inferiore a 1 anno con bronchiolite rappresentano il 18% di tutti i ricoveri ospedalieri pediatrici) è tuttavia raro che causi la morte: i decessi vanno da 2,9 (Regno Unito) a 5,3 (USA) per 100.000 soggetti di età inferiore a 1 anno¹⁷.

La diagnosi è basata sulla clinica: esame obiettivo ed anamnesi. Si valutano principalmente: saturazione, qualità del respiro e disidratazione (che è un segno chiave da considerare nella gestione della malattia)¹⁸. Inizialmente si hanno sintomi di raffreddamento quali tosse e/o rinite che in pochi giorni evolvono in tosse secca incessante, tachipnea, dispnea, difficoltà nell'alimentarsi e talvolta febbre. In alcuni

casi all'auscultazione toracica si apprezzano sibili respiratori e/o crepitii oppure si possono osservare rientramenti intercostali¹⁶. La gravità dei sintomi respiratori raggiunge il picco tra il terzo e il settimo giorno di malattia¹⁹. I sintomi respiratori derivano dall'ostruzione bronchiolare dovuta ad edema infiammatorio delle piccole vie aeree, con accumulo di muco e detriti cellulari secondari alla necrosi epiteliale causata dal virus²⁰.

La gestione della bronchiolite acuta rimane controversa e ad oggi il trattamento è solo di supporto. L'unico approccio raccomandato per il trattamento è il mantenimento di una corretta idratazione, alimentazione per via parenterale o enterale e ossigeno terapia quando necessario. Gli interventi farmacologici, inclusi broncodilatatori nebulizzati, steroidi e antibiotici, generalmente hanno prove di efficacia limitate o assenti e le terapie antivirali rimangono in fase di sviluppo²¹. Alcuni studi suggeriscono un ruolo potenziale per le terapie combinate e la terapia con cannula nasale ad alto flusso²². In tutto il mondo si verificano variazioni sostanziali nella gestione della bronchiolite, riflettendo la varietà di trattamenti e la mancanza di prove chiare per ogni singolo approccio. Sono stati valutati molti trattamenti, ma non è stato ancora identificato un trattamento ideale della bronchiolite²³.

1.1.3 Tecniche di trattamento

Allo stato attuale, non vi sono evidenze in letteratura che forniscano prove convincenti a sostegno dell'uso routinario di qualsiasi trattamento nella gestione acuta della bronchiolite e, nemmeno più in generale, nella gestione del paziente neonatale o pediatrico con evidenze diagnostiche di atelettasia. Dunque non è definibile un trattamento gold standard di riferimento. Da ciò che emerge in letteratura, le tecniche di fisioterapia respiratoria fino ad oggi utilizzate in tale popolazione di pazienti, sono principalmente:

Fisioterapia Toracica Convenzionale (CPT) è considerata un importante coadiuvante nel trattamento della maggior parte delle malattie respiratorie²⁴ e comprende tutte le tecniche mirate a facilitare la clearance mucociliare attraverso procedimenti meccanici, quali:

- Vibrazioni che possono essere prodotte da un vibratore meccanico, un oscillatore ad alta frequenza (in genere un giubbotto gonfiabile che vibra ad alta frequenza) o, in alternativa, esercitate manualmente dal fisioterapista in modo da produrre un'oscillazione del torace che mobilizzi le secrezioni.

- Percussioni che consistono nel percuotere torace o dorso con piccoli colpi per fluidificare le secrezioni.

- Compressione toracica che può essere finalizzata ad aumentare improvvisamente il flusso espiratorio determinando un'espiazione forzata, oppure può servirsi di tecniche a flusso lento che consistono nel comprimere gradualmente la gabbia toracica e la cavità addominale, dalla fase espiratoria media fino alla fine dell'espiazione.

- Drenaggio posturale: consiste nel facilitare il drenaggio delle secrezioni attraverso l'assunzione di specifiche posture mantenute nel tempo.

- Stimolazione Huff o tosse

Sebbene la CPT sia ampiamente usata come metodo di clearance delle vie aeree²⁵, la letteratura riporta che nessuna delle suddette tecniche ha dimostrato una riduzione della gravità di malattia nei pazienti pediatrici e neonatali ospedalizzati con bronchiolite. Per questo, tali trattamenti non possono essere utilizzati come pratica clinica standard per questa categoria di pazienti. Esistono prove di alta qualità che le tecniche di compressione toracica con espiazione forzata nei pazienti gravi, non migliorano il loro stato di salute e possono portare a gravi eventi avversi. Mentre diversi studi in letteratura hanno dimostrato che le tecniche di espiazione passiva lenta forniscono un sollievo immediato e transitorio nei pazienti moderati senza però avere impatto sulla durata²⁶. Secondo la classificazione riportata nella Revisione Sistemica Cochrane di *Morrison et al.*²⁷, altre tecniche di Fisioterapia Toracica oltre alla Convenzionale sono:

- Tecniche Moderne che utilizzano la variazione del flusso attraverso il controllo del respiro per mobilizzare le secrezioni. Comprendono: espiazione forzata, ciclo attivo del respiro (ACBT), drenaggio autogeno, drenaggio autogeno assistito, espiazione lenta e prolungata, aumento del flusso espiratorio, espiazione totale lenta a glottide aperta in decubito laterale (ELTGOL) ed esercizi di flusso inspiratorio controllato²⁸. Di queste, in ambito neonatale e pediatrico, si utilizza principalmente il drenaggio autogeno assistito, poiché viene somministrato passivamente e non richiede la partecipazione attiva del paziente. Talvolta, con pazienti pediatrici collaboranti, può essere utilizzato anche il drenaggio autogeno.

- Tecniche Strumentali sono tecniche utili come terapia aggiuntiva alla clearance delle vie aeree e per fornire supporto respiratorio²⁹, aumentando l'espansione polmonare e migliorando gli scambi gassosi. Comprendono: spirometria incentivante

e pressioni espiratorie positive³⁰.

Drenaggio Autogeno: richiede una collaborazione attiva del paziente, pertanto può essere somministrato solo ai soggetti pediatrici in grado di eseguire attivamente la tecnica in modo autonomo. Prevede un'inspirazione tranquilla e lenta dal naso, per favorire un'omogenea distribuzione dell'aria e per evitare l'arretramento delle secrezioni. Al termine dell'inspirazione si esegue un'apnea inspiratoria di 3 - 4 secondi, mantenendo aperte bocca e glottide, per migliorare il riempimento omogeneo di tutte le parti del polmone e favorire, tramite la respirazione collaterale, lo spostamento dell'aria dietro le secrezioni. L'espirazione va eseguita possibilmente con il naso se il flusso non ne risulta rallentato, altrimenti con la bocca mantenendo aperte le alte vie. La forza esercitata durante la fase espiratoria deve essere bilanciata in modo da raggiungere la più alta velocità possibile di flusso, ma senza ricorrere all'espirazione forzata (poiché, per le elevate resistenze, potrebbe causare la compressione delle vie aeree). Il ciclo va ripetuto fin quando le secrezioni, spostandosi verso l'alto, si raccolgono nei grossi bronchi. Il livello del volume d'aria ventilata gradualmente si alza, passando da un basso ad un alto livello di volume polmonare. Infine la raccolta di muco arriva nella trachea, da dove può essere evacuato mediante un'espirazione forzata³¹.

Drenaggio Autogeno Assistito: si basa sugli stessi principi del drenaggio autogeno (scollamento, raccolta e rimozione del muco), ma la somministrazione è passiva: è una modalità adattata in modo da poter essere estesa anche a soggetti non collaboranti. La somministrazione deve essere eseguita in modo dolce e progressivo, ponendo le mani sul torace del paziente, stabilizzando la parete addominale per evitare paradossi e lasciandosi guidare dal suo pattern respiratorio. Durante ogni inspirazione viene eseguito un leggero aumento della pressione manuale sul torace per guidare la respirazione verso il livello di volume polmonare desiderato. Limitando manualmente il livello inspiratorio, si stimola il paziente a espirare leggermente di più rispetto al ciclo respiratorio precedente. Il movimento di ogni fase espiratoria va seguito delicatamente, evitando compressioni toraciche che potrebbero portare a una risposta di resistenza. Le manovre devono essere guidate dall'ascolto del movimento delle secrezioni ed eseguite per un numero di cicli respiratori che varia in base alle caratteristiche del paziente. Quando si verifica tosse spontanea, si ricomincia la manovra³².

Aerosolterapia: i pazienti neonatali e pediatrici sono diversi dai pazienti adulti per quanto riguarda l'anatomia delle vie aeree e gli schemi respiratori. Sono anche incapaci di eseguire i comandi e spesso rifiutano i trattamenti respiratori. Per questi motivi, la somministrazione di farmaci per aerosol è uno degli aspetti tecnicamente più impegnativi per il personale sanitario che fornisce assistenza respiratoria ai pazienti neonatali e pediatrici³³. L'aerosolterapia è una modalità di cura che prevede l'uso dell'aerosol, un apparecchio che nebulizza i farmaci per inalarli attraverso il respiro. È costituito da un macchinario, chiamato nebulizzatore, che trasforma i farmaci liquidi in particelle finissime, senza dispersione del principio attivo. Una volta nebulizzate, le particelle passano attraverso un respiratore, generalmente in silicone, che viene appoggiato in maniera aderente direttamente sul viso, coprendo naso e bocca. Si crea così una zona chiusa sul viso, dentro cui si respira dal naso e si espira dalla bocca. Le particelle sono inalate direttamente e raggiungono i bronchi e i polmoni, passando per la laringe. Le mucose presenti su tutte le vie aeree assorbono il principio attivo del farmaco, dando così inizio alla terapia curativa. Per il trattamento della bronchiolite acuta e dell'atelettasia si utilizza di frequente soluzione fisiologica ipertonica, combinata a mucolitici o broncodilatatori (es: salbutamolo)³⁴. L'aerosol può essere somministrato da solo (cioè in modalità nebulizzazione), o in CHFO (oscillazione continua ad alta frequenza) o in modalità di pressione espiratoria positiva continua. La somministrazione simultanea di aerosol medico e trattamento di clearance delle secrezioni ha lo scopo di creare una combinazione sinergica tra i due trattamenti riducendo il tempo necessario per somministrare terapie seriali³⁵.

Pressioni Espiratorie Positive:

- **PEEP** (Positive End-Expiratory Pressure): il termine "PEEP" indica il livello di pressione positiva di fine espirazione che permette di mantenere, al termine di una espirazione passiva, la pressione interna delle vie aeree maggiore rispetto alla pressione atmosferica. Questo grazie ad una resistenza esterna che si oppone al completo svuotamento passivo del polmone: senza PEEP la pressione di fine espirazione coinciderebbe con la pressione atmosferica (e quindi nulla), mentre grazie alla PEEP risulta essere costantemente positiva. Può essere utilizzata sia con la ventilazione meccanica che con la respirazione spontanea. Nella maggior parte dei ventilatori è possibile la regolazione del livello PEEP entro valori compresi tra 0 e 35-50 mbar. È importante ottimizzare i valori di PEEP per garantire il miglior reclutamento alveolare possibile: valori troppo bassi (zona di dereclutamento)

potrebbero non essere sufficienti, mentre valori troppo alti (zona di sovradistensione alveolare) potrebbero determinare un aumento dello spazio morto alveolare e una riduzione della compliance polmonare, quindi un incremento del lavoro respiratorio. In passato, alcuni respiratori consentivano l'impostazione di una pressione negativa (NEEP), ma queste metodiche di ventilazione sono state abbandonate a causa della determinazione di atelettasie. Nei pazienti con atelettasia, l'obiettivo del trattamento con PEEP è reclutare il maggior numero possibile di alveoli atelettasici e mantenere aperti gli alveoli recuperati, migliorando in questo modo lo scambio gassoso. È stato dimostrato che la PEEP aiuta a migliorare la compliance polmonare, riducendo il lavoro respiratorio e riducendo la quantità di tessuti atelettasici infiltrati. Gli effetti benefici dell'uso della PEEP comprendono: il miglioramento dell'ossigenazione (determinato da un aumento della capacità funzionale residua), il reclutamento delle unità polmonari e il miglioramento della compliance polmonare. Possibili effetti avversi possono essere: la diminuzione della gittata cardiaca, l'aumento del rischio di barotrauma e l'interferenza con la valutazione delle pressioni emodinamiche³⁶. In letteratura, sono presenti evidenze che mostrano che la misurazione delle pressioni esofagee e la regolazione della PEEP per rendere positive le pressioni transpolmonari possono ridurre l'atelettasia, il dereclutamento del polmone e l'apertura e chiusura ciclica delle vie aeree e degli alveoli, ottimizzando così la meccanica polmonare e l'ossigenazione³⁷.

- **CPAP** (*Continuous Positive Airway Pressure*): il termine "CPAP" indica il livello di pressione positiva continua nelle vie aeree, che si ottiene applicando una pressione positiva continua (PEEP) durante tutto il ciclo respiratorio. A differenza delle PEEP, la CPAP può essere utilizzata solo con la respirazione spontanea e non con la ventilazione meccanica. Si crea quindi un circuito chiuso, pressurizzato al di sopra dello zero atmosferico, all'interno del quale il paziente inspira ed espira spontaneamente. Un alveolo collassato richiede un respiro significativamente maggiore per essere riaperto rispetto ad un alveolo parzialmente ristretto che contiene ancora aria. Per questo motivo, molti ventilatori hanno l'opzione di mantenere le vie aeree pressurizzate durante l'espirazione. CPAP e PEEP sono tecniche di trattamento simili in quanto entrambe forniscono una pressione positiva delle vie aeree per prevenire il collasso alveolare: PEEP alla fine dell'espirazione e CPAP durante l'intero ciclo respiratorio (la CPAP incorpora la PEEP). Grazie all'aumento della quantità d'aria nei polmoni dovuto alla pressione positiva, entrambe

aumentano la compliance polmonare, consentendo ai polmoni di espandersi e contrarsi più facilmente. Nel somministrare CPAP al paziente, oltre a scegliere adeguati valori di PEEP, è importante mantenere i più alti livelli di flusso possibile, poiché consentono di evitare eccessive escursioni pressorie durante l'inspirazione e l'espirazione. Inoltre, alti livelli di flusso permettono un buon wash out della CO₂ esalata dal paziente³⁸.

1.1.4 Ventilazione percussiva intrapolmonare (IPV)

È una forma di ventilazione oscillatoria che consiste nel somministrare piccoli volumi correnti ad alte frequenze per favorire la disostruzione bronchiale, reclutare regioni polmonari atelettasiche, migliorare gli scambi gassosi e omogeneizzare la ventilazione³⁹. È utilizzata in vari contesti clinici per il trattamento dell'atelettasia, poiché eroga impulsi percussivi ad alta frequenza (tra 60 e 330 cicli al minuto) che si ramificano attraverso le vie respiratorie e i dotti alveolari e provocano un aumento della ventilazione diffusiva nelle regioni di scambio gassoso del polmone. In questo modo, mantiene un aumento della pressione espiratoria intratoracica media per la stabilizzazione polmonare periferica e questo permette la ventilazione meccanica per fornire il reclutamento polmonare periferico, riducendo al minimo il rischio di barotrauma indotto. È adatta alla terapia ventilatoria sia invasiva che non invasiva.



Figura 1. Descrizione di un Percussionaire®.

Nella porzione inferiore il circuito a quattro linee che collega la parte pneumatica al Phasitron®: rosso (monitoraggio della pressione prossimale), bianco (pressione su Phasitron®), giallo (pressione nebulizzatore) e verde (inizio e arresto percussioni)¹.

¹ Fonte Fig 1: Fernandez-Restrepo, L.; Shaffer, L.; Amalakuhan, B.; Restrepo, M.; Peters, J.; Restrepo, R. Effects of intrapulmonary percussive ventilation on airway mucus clearance: A bench model. World Journal of Critical Care Medicine 2017, 6 (3), 164 – 171. <https://doi.org/10.5492/wjccm.v6.i3.164> PMID: 28828301 PMCID: PMC5547430

Descrizione e funzionamento del dispositivo: il dispositivo che eroga il flusso di aria pulsatile è chiamato Percussionnaire, la cui componente centrale è il Phasitron®, inventato nel 1983 dal Dott. Forrest M. Bird. Il Phasitron® consiste in un cilindro cavo con all'interno un pistone che si muove in avanti, spinto dalla variazione di pressione e indietro con un ritorno elastico (poichè munito di una molla). Nella fase percussiva inspiratoria, i gas pressurizzati pulsati spingono il pistone in avanti, facendo aprire la porta inspiratoria e chiudendo quella espiratoria. Poi i gas attraversano un altro condotto più stretto, creando una zona di bassa pressione (effetto Bernoulli) accanto alla porta inspiratoria, provocando un richiamo di aria ambiente nel Phasitron® (effetto Venturi). Nella fase espiratoria il pistone ritorna alla sua posizione iniziale per effetto elastico della molla. Quindi la porta espiratoria si apre, permettendo l'uscita di gas nell'aria ambiente, prima dell'arrivo della percussione successiva.

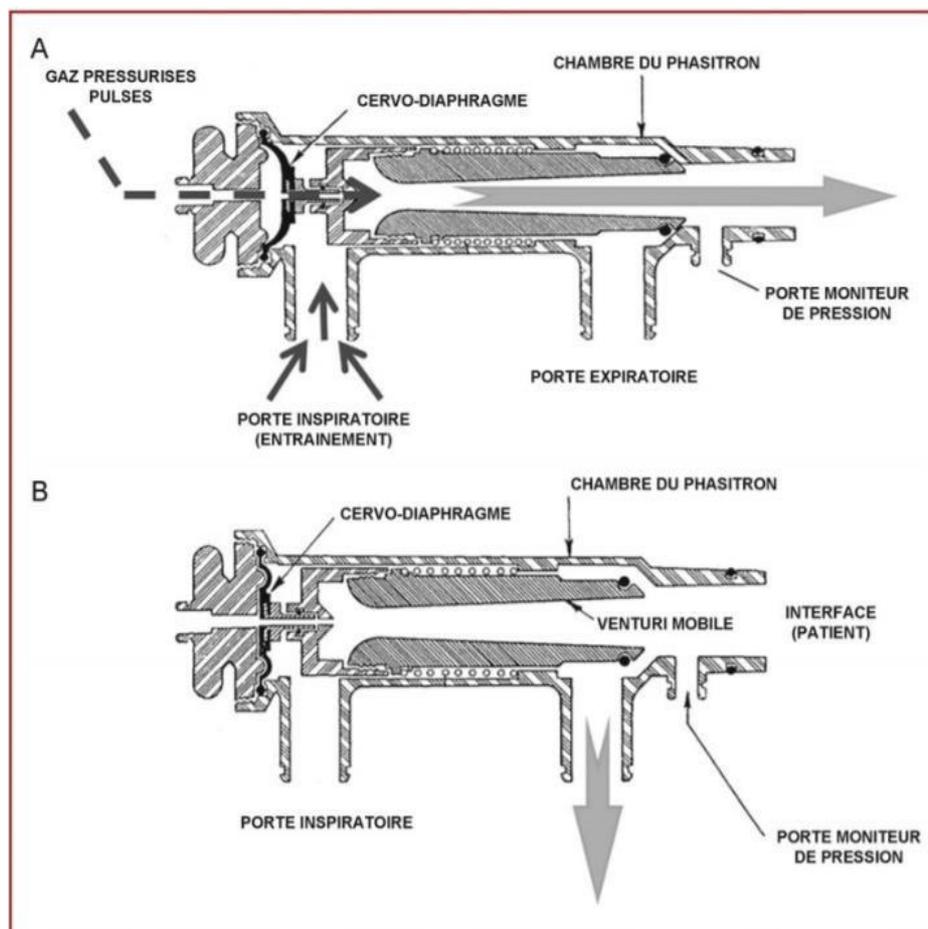


Figura 2. Descrizione del movimento del pistone del Phasitron².

² Fonte Fig 2: Vargas, F.; Bui, H. N.; Boyer, A.; Salmi, L. R.; Gbikpi-Benissan, G.; Guenard, H.; Gruson, D.; Hilbert, G. Intrapulmonary percussive ventilation in acute exacerbations of COPD patients with mild respiratory acidosis: a randomized controlled trial. *Critical Care* 2005, 9 (4), 382 – 389. <https://doi.org/10.1186/cc3724> PMID: 16137351 PMCID: PMC1269449

Il Phasitron® sfrutta l'effetto Venturi, che è conseguenza del principio fisico di Bernoulli. L'equazione di Bernoulli, trascurando l'energia potenziale, può anche essere descritta in questa forma: $P + \rho U^2/2 = \text{costante}$. Dove con ρ si intende la densità del fluido, con U la velocità del fluido e con P la pressione lungo la linea di flusso.

Applicando questa equazione tra due sezioni differenti di un tubo di flusso si evidenzia che, in caso di differenza pressoria, ci sarà una conseguente variazione della velocità in quegli stessi punti: se la pressione diminuisce la velocità aumenta e viceversa. Tale fenomeno è chiamato, appunto, effetto Venturi. Il Phasitron® è un convertitore di pressione che trasforma l'alta pressione in ingresso in flussi a bassa pressione in uscita. Somministra quindi, con delle percussioni, volumi d'aria molto ridotti chiamati "subtidal volume" che sono sostanzialmente volumi inferiori al volume corrente e pertanto anche minori rispetto allo spazio morto fisiologico. Tali volumi sono in genere erogati ad una frequenza compresa tra 1 e 10 Hz (tra 60 e 330 cicli/min), ma a seconda delle impostazioni, possono variare ampiamente: partono da alcuni ml in modalità ad alta frequenza e bassa pressione, fino ai 400 ml in modalità a bassa frequenza ed alta pressione. Le modalità di utilizzo dipendono dall'obiettivo che si vuole raggiungere: con basse frequenze (120-250 cicli/min) si può ventilare passivamente favorendo la ventilazione e la risalita delle secrezioni, mentre con alte frequenze (superiori ai 300 cicli/min), si favorisce il reclutamento e il distacco delle secrezioni^{40, 41}. Gli **effetti del trattamento** sono:

- Favorire la mobilizzazione delle secrezioni bronchiali: la variazione rapida dei picchi pressori provoca un effetto vibratorio all'interno delle vie aeree che, unito alla nebulizzazione di soluzione fisiologica, agisce sulla coesione e sull'aderenza del muco. La pressione intrapolmonare continua viene mantenuta alta e questo flusso ad alta velocità crea un flusso controcorrente lungo le pareti che consente, durante la fase espiratoria, la mobilizzazione e la risalita delle secrezioni dalle vie aeree periferiche a quelle centrali. Le secrezioni, una volta mobilizzate e giunte nelle vie aeree centrali, potranno essere espettorate o aspirate molto più facilmente. Si definisce modello di flusso asimmetrico, poiché il flusso espiratorio supera il flusso inspiratorio, spingendo le secrezioni centralmente³⁹.

- Promuovere il reclutamento di aree polmonari ostruite. Questo effetto lo si persegue attraverso una distribuzione più omogenea dell'aria all'interno dell'albero bronchiale e quindi sia sfruttando la ventilazione collaterale che evitando l'iperinflazione delle aree non ostruite.

- Migliorare lo scambio di gas: gli alti flussi di gas somministrati (fino a 40 L/min) e l'agitazione molecolare indotta dalle percussioni, aumentano il contatto tra le molecole di ossigeno e la membrana alveolo-capillare. Inoltre, la rapida successione di percussioni, determina una pressione espiratoria positiva (PEEP) che favorisce il reclutamento polmonare. I meccanismi fisici sottesi a tale miglioramento sono moti convettivi e diffusivi, relativi all'aumento del rapporto ventilazione/perfusione del polmone⁴².

Criteri di somministrazione: il Phasitron® può essere collegato al paziente in modalità non invasiva, mediante boccaglio, maschera nasale o oronasale oppure in modalità invasiva mediante Catheter mount collegato ad una cannula tracheostomica o ad un tubo endotracheale. Può essere applicato anche in caso di ventilazione meccanica mediante un apposito connettore che collega via inspiratoria, via espiratoria e Phasitron®. Il dispositivo può essere utilizzato in qualsiasi decubito: supino con testa sollevata a 45°, seduto, sui fianchi destro e sinistro o prono. È consigliato utilizzarlo in maniera combinata sui vari decubiti per agire su differenti regioni polmonari. Se possibile, bisognerebbe evitare l'assunzione di cibo o liquidi almeno 45 minuti prima della terapia, per evitare il rischio di aspirazione. Durante il trattamento, occorre valutare l'escursione toracica del paziente ed eventuali rumori respiratori e regolare la pressione a un livello in cui l'effettiva oscillazione della parete toracica sia visibile. Il tempo medio di erogazione del trattamento è di circa 20 minuti, escluso il tempo di preparazione⁴³. Il nebulizzatore attaccato alla porta di inspirazione garantisce un adeguato aerosol di soluzione fisiologica, per evitare la secchezza della mucosa durante il trattamento, specialmente se utilizzato in maniera invasiva⁴⁴.
Indicazioni: condizioni ipersecretorie o condizioni che inducano incapacità di eliminare le secrezioni (es. fibrosi cistica, bronchiectasie, disturbi neuromuscolari); pazienti ventilati meccanicamente con atelettasia; pazienti con ostruzioni bronchiali parziali o totali.

Controindicazioni assolute: pneumotorace da tensione non trattato; operatore senza formazione o competenze adeguate.

Controindicazioni relative: anamnesi di pneumotorace (PNX); infarto miocardico; pneumonectomia recente; vomito; emottisi o emorragia polmonare attiva; perdita di aria polmonare (es: pneumotorace non drenato); evidenza radiologica di bolle; parete toracica instabile (es. fratture); aumento della pressione intracranica⁴³.

Riduzione del rischio di barotrauma: la peculiarità dell'IPV che la distingue dagli altri trattamenti precedentemente riportati, consiste nel garantire una ventilazione polmonare protettiva, che riduca al minimo il rischio di barotraumi⁴⁵. Il circuito di ventilazione è completamente aperto e ciò significa che il paziente può inserirsi con il respiro spontaneo in qualsiasi fase del ciclo respiratorio, senza determinare ulteriori carichi pressori. Questo è possibile grazie alla condizione di equilibrio oscillatorio che viene mantenuta ciclicamente. L'originalità del circuito risiede in un regolatore di portata, che permette l'adattamento delle percussioni ai cambiamenti delle proprietà meccaniche dell'apparato respiratorio del paziente. I volumi vengono quindi somministrati con un rapporto inversamente proporzionale alla pressione raggiunta nelle vie aeree: la presenza di elevate resistenze nelle vie aeree porta ad insufflare bassi volumi, al contrario con basse resistenze verranno erogati alti volumi.

La successione delle percussioni, genera micro-impulsi e micro-volumi che entrano ed escono continuamente attraverso le vie aeree, accumulandosi nei polmoni fino a raggiungere un determinato volume. Questo accumulo di volumi sub-tidali, ossia volumi minori rispetto al volume corrente, crea: una pressione espiratoria positiva (PEEP oscillante) e una posizione di equilibrio, situata al di sopra del volume di chiusura polmonare. Questa dinamica di ventilazione viene definita "protettiva" in quanto limita i rischi di barotrauma e volotrauma indotti dalla ventilazione ed evita: la sovradistensione a fine inspirazione, il collasso alveolare a fine espirazione e il dereclutamento alveolare durante il ciclo respiratorio.

1.2 Obiettivo dello studio

Nonostante l'uso sempre più diffuso dell'IPV come ACT in numerosi contesti clinici, in letteratura pare vi sia una scarsità di dati a supporto della sua efficacia⁴⁶. Dunque, l'obiettivo che questa Revisione Sistemica si pone, è quello di sintetizzare e valutare i risultati delle evidenze presenti in letteratura, in merito all'efficacia dell'IPV nella clearance delle vie aeree e nel miglioramento della compliance polmonare nella popolazione pediatrica e neonatale con evidenze diagnostiche di atelettasia determinata esclusivamente da patologie acute. Il motivo per cui si è scelto di escludere dalla ricerca i soggetti pediatrici e neonatali affetti da malattie genetiche, neuromuscolari e/o cronico-ostruttive è conforme alla volontà di indagare l'efficacia di tale terapia esclusivamente in condizioni acute, ossia condizioni in cui nessun altro tipo di patologia alla base, aggravi la condizione tissutale del parenchima polmonare.

2. MATERIALI E METODI

La Revisione Sistemática in analisi è stata sviluppata seguendo la traduzione italiana del PRISMA Statement 2020 (the “Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses”), eseguita dalla fondazione GIMBE e contenente le linee guida per il reporting delle revisioni sistematiche e delle meta-analisi. Inoltre sono state prese come riferimento le linee guida SWiM 2020 (the “Synthesis Without Meta-analysis”), nella loro versione originale in inglese.

2.1 Criteri di inclusione degli studi

Il quesito clinico di ricerca che ha portato ad intraprendere lo studio è stato:

“Quali sono le prove di efficacia a favore della IPV per la clearance delle vie aeree e per il miglioramento della compliance polmonare nella popolazione pediatrica e neonatale con evidenze diagnostiche di atelettasia determinata da patologie acute?”.

Dal quesito clinico iniziale è stato poi elaborato il seguente PICOS:

P = soggetti neonatali e pediatrici con atelettasia determinata da patologia acuta

I = terapia con ventilazione percussiva intrapolmonare (IPV)

C = terapia standard (o altro trattamento di fisioterapia)

placebo

nessun trattamento di fisioterapia

O = clearance via aeree

compliance polmonare

parametri vitali (SaO₂, FC, FR)

durata della degenza

S = Studi Controllati Randomizzati

Le parole-chiave del PICOS sono poi state tradotte in lingua inglese tramite i dizionari online di Word Reference e Cambridge Dictionary, di cui ci si è serviti anche per la ricerca di eventuali sinonimi.

I termini sono stati tradotti come segue:

P = “Neonatal and pediatric patients with atelectasis caused by acute pathology”

I = “Intrapulmonary Percussive Ventilation”, “IPV”

C = “Usual care” (o “Other Rehabilitation”)

“Placebo”

“No Rehabilitation”

O = “Airway clearance”

“Lung compliance”

“Vital signs” (SaO₂ pulse ox, HR heart rate, RR respiratory rate)

“Hospital stay”

S = “Randomized Control Trial”, “RCT”

In relazione al PICO formulato, sono stati definiti i criteri di eleggibilità degli studi, che sono riportati nella tabella seguente (*Tabella 1*).

Tabella 1: **criteri di inclusione ed esclusione** degli studi

	Criteri di inclusione	Criteri di esclusione
Popolazione	<ul style="list-style-type: none"> - Soggetti neonatali (di età compresa tra 0 e 4 settimane) o pediatrici (di età compresa tra 1 mese e 18 anni) - Pazienti con evidenze diagnostiche di atelettasia determinata da patologia acuta - Ricovero in setting ospedaliero o in setting di cura intensiva (TIN: terapia intensiva neonatale o PICU: unità di terapia intensiva pediatrica) - Pazienti intubati e non - Pazienti ventilati meccanicamente (con sistemi di ventilazione invasiva o non invasiva) e non 	<ul style="list-style-type: none"> - Soggetti adulti (età > 18 anni) - Soggetti neonatali o pediatrici senza evidenze diagnostiche di atelettasia - Soggetti neonatali o pediatrici affetti da malattie genetiche (fibrosi cistica), malattie neuromuscolari (distrofia di Duchenne) o patologie respiratorie cronico-ostruttive (bronchiectasie, BPCO). - Pazienti in regime di ricovero ambulatoriale

Intervento	Trattamento di fisioterapia respiratoria attraverso IPV: ventilazione percussiva intrapolmonare (sia isolata che in combinazione ad altri trattamenti)	/
Confronto	<ul style="list-style-type: none"> - Usual care (terapia standard) - Trattamento di fisioterapia diverso da IPV - Placebo - Nessun trattamento di fisioterapia 	/
Outcome	<ul style="list-style-type: none"> - Clearance vie aeree - Compliance polmonare (statica e dinamica) - Parametri vitali - Durata della degenza 	/
Studi	<ul style="list-style-type: none"> - Studi clinici Randomizzati e Controllati (RCTs) 	<ul style="list-style-type: none"> - Studi clinici di Intervento Non Randomizzati (NRSI) - Studi osservazionali - Studi secondari
Lingua	<ul style="list-style-type: none"> - Inglese - Italiano 	Altre lingue

La scelta di esplicitare tra i criteri di esclusione della popolazione malattie genetiche, neuromuscolari e cronico-ostruttive è conforme alla volontà di indagare esclusivamente le problematiche respiratorie in condizioni acute, che nella pratica clinica hanno dimostrato avere meccanismi fisiopatologici molto differenti in termini temporali, rispetto ai deficit di compliance polmonare causati da patologie cronico-ostruttive e altre citate.

Non sono stati inseriti limiti di durata minima del follow up, poiché si è supposto che avrebbero ostacolato eccessivamente la sensibilità della ricerca.

La scelta di non inserire alcun limite relativo all'anno di pubblicazione degli studi è conforme alla volontà di evitare il più possibile eventuali bias di selezione.

Per la definizione della tipologia di studio si è scelto di includere esclusivamente Studi clinici Randomizzati e Controllati (RCTs) per garantire alla Revisione Sistemica un maggiore potere metodologico rispetto alla gerarchia delle evidenze incluse.

2.2 Strategia di ricerca

La ricerca del materiale bibliografico da includere nella revisione è stata svolta da un solo revisore indipendente nel periodo dal 1 Ottobre 2022 al 20 Febbraio 2023 ed è stata ripetuta sia all'inizio che alla fine del suddetto periodo temporale. In data 20 Febbraio 2023 è avvenuta l'ultima consultazione.

Sono state utilizzate le seguenti banche dati elettroniche:

- PubMed
- Cochrane Library
- PEDro
- Scopus
- Web Of Science

Per accedere ad alcuni full-text degli articoli è stato utilizzato il servizio bibliotecario EZproxy dell'Ateneo dell'Università di Bologna, attraverso "AlmaRE", che permette l'accesso da remoto alle risorse elettroniche ad accesso riservato. Grazie all'utilizzo di questo servizio non è stato necessario contattare gli Autori per ottenere il full-text.

Sono state utilizzate strategie di ricerca differenti, a seconda delle modalità di ricerca previste dalle singole banche dati consultate. Per rendere la ricerca maggiormente esaustiva, sono stati utilizzati anche i termini MeSH identificati grazie al vocabolario Thesaurus.

Le **parole chiave** utilizzate per creare le stringhe di ricerca sono state:

- "Pulmonary Atelectasis [MeSH]" MeSH Unique ID: D001261
- "Bronchiolitis [MeSH]" MeSH Unique ID: D001988
- "Pediatric patients"
- "Neonatal patients"
- "Neonatal Intensive Care"
- "NICU"
- "TIN"
- "Pediatric Intensive Care Unit"
- "PICU"
- "Intrapulmonary Percussive Ventilation"
- "IPV"
- "Airway Clearance"

- "Lung Compliance [MeSH]" MeSH Unique ID: D008170
- "Vital Signs [MeSH]" MeSH Unique ID: D055986
- "Heart Rate [MeSH]" MeSH Unique ID: D006339
- "HR"
- "Respiratory Rate [MeSH]" MeSH Unique ID: D056152
- "RR"
- "Oxygen Saturation [MeSH]" MeSH Unique ID: D000089382
- "SaO₂"
- "Hospital Stay"

Tali parole-chiave e termini MeSH sono stati poi inseriti tra "(" e ")" e uniti attraverso gli operatori booleani AND e OR nelle banche dati in cui fosse possibile utilizzarli.

Di seguito sono riportate le stringhe di ricerca suddivise per banca dati:

- Nella banca dati **PubMed** è stata eseguita una ricerca avanzata. Per comporre la stringa di ricerca sono stati utilizzati alcuni MeSH terms, gli operatori booleani AND e OR, le parentesi () e le virgolette "". Inoltre, è stato applicato il filtro "Disegno di Studio: Randomized Controlled Trial". La stringa è stata la seguente:

("Pulmonary Atelectasis" [MeSH] OR "Bronchiolitis" [MeSH] OR "pediatric patients" OR "neonatal patients" OR "Neonatal Intensive Care" OR "Pediatric Intensive Care Unit") AND ("Intrapulmonary Percussive Ventilation" OR "IPV") AND ("Lung Compliance" [MeSH] OR "airway clearance" OR "Vital Signs" [MeSH] OR "Heart Rate" [MeSH] OR "HR" OR "Respiratory Rate" [MeSH] OR "RR" OR "Oxygen Saturation" [MeSH] OR "SaO₂")

Tale stringa di ricerca ha prodotto 12 risultati.

- Nella banca dati **Cochrane Library** (CENTRAL) è stata effettuata una ricerca semplice nel box "Title and Abstract keyword" utilizzando la seguente stringa di ricerca:

(Pulmonary Atelectasis OR Bronchiolitis OR pediatric patients OR neonatal patients) AND (Intrapulmonary Percussive Ventilation OR IPV) AND (Lung Compliance OR airway clearance)

Tale stringa di ricerca ha prodotto 6 risultati.

Successivamente è stata condotta una ricerca avanzata tramite la funzione “Search” e applicando il filtro “Trials”, utilizzando invece la seguente stringa di ricerca:

(“Pulmonary Atelectasis” OR “Bronchiolitis” OR “pediatric patients” OR “neonatal patients” OR “Neonatal Intensive Care” OR “Pediatric Intensive Care Unit”) AND (“Intrapulmonary Percussive Ventilation” OR “IPV”) AND (“Lung Compliance” OR “airway clearance” OR “Vital Signs” OR “Heart Rate” OR “HR” OR “Respiratory Rate” OR “RR” OR “Oxygen Saturation” OR “SaO₂”)

Tale stringa di ricerca ha prodotto 5 risultati.

Infine è stata effettuata un’ulteriore ricerca avanzata tramite la funzione “Search manager” che consente di accedere al browser MeSH, sempre mantenendo il filtro “Trials”. La stringa formulata è stata la seguente:

(Mesh descriptor Pulmonary Atelectasis OR Mesh descriptor Bronchiolitis OR pediatric patients OR neonatal patients OR Neonatal Intensive Care OR Pediatric Intensive Care Unit) AND (Intrapulmonary Percussive Ventilation OR IPV) AND (Mesh descriptor Lung Compliance OR airway clearance OR Mesh descriptor Vital Signs OR Mesh descriptor Heart Rate OR HR OR Mesh descriptor Respiratory Rate OR RR OR Mesh descriptor Oxygen Saturation OR SaO₂)

Tale stringa di ricerca ha prodotto 21 risultati.

- Nella banca dati **PEDro** è stata condotta una ricerca semplice con l’accostamento dei seguenti termini e senza l’applicazione di filtri aggiuntivi:
 - *intrapulmonary percussive ventilation*

Tale modalità di ricerca ha prodotto 22 risultati.

È stata poi condotta la ricerca avanzata, con l’utilizzo dei seguenti elementi:

- Abstract & Title: “intrapulmonary percussive ventilation”, “IPV”
- Therapy: “respiratory therapy”
- Problem: “difficulty with sputum clearance”
- Subdiscipline: “paediatrics”
- Method: “clinical trial”
- Match all search terms (AND)

Tale modalità di ricerca ha prodotto 3 risultati.

- Nella banca dati **Scopus** è stata svolta una ricerca semplice nei campi di “Article title, Abstracts, Keywords” inserendo i seguenti termini:

- *intrapulmonary percussive ventilation*

Tale modalità di ricerca ha prodotto 134 risultati.

Sono quindi stati applicati filtri per rendere maggiormente specifica la ricerca. I filtri applicati sono stati i seguenti:

- Open Access: All open access
- Subject Area: Medicine, Health Professions
- Document Type: Article
- Publication stage: Final
- Keyword: Intrapulmonary Percussive Ventilation

Con l’applicazione dei filtri i risultati della ricerca sono passati da 134 a 22.

In seguito è stata effettuata una ricerca avanzata, mantenendo i medesimi filtri e utilizzando la seguente stringa:

(Pulmonary Atelectasis OR Bronchiolitis OR pediatric patients OR neonatal patients) AND (Intrapulmonary Percussive Ventilation OR IPV) AND (Lung Compliance OR airway clearance)

Tale stringa di ricerca ha prodotto 26 risultati.

- Infine, nella banca dati **Web Of Science** è stata svolta una ricerca avanzata, utilizzando la seguente stringa di ricerca:

("Pulmonary Atelectasis" OR "Bronchiolitis" OR "pediatric patients" OR "neonatal patients" OR "Neonatal Intensive Care" OR "Pediatric Intensive Care Unit") AND ("Intrapulmonary Percussive Ventilation" OR "IPV") AND ("Lung Compliance" OR "airway clearance" OR "Vital Signs" OR "Heart Rate" OR "HR" OR "Respiratory Rate" OR "RR" OR "Oxygen Saturation" OR "SaO₂")

Tale stringa di ricerca ha prodotto 14 risultati.

2.3 Estrazione dei dati

Il processo di selezione degli studi è stato condotto da un unico revisore indipendente. La selezione degli studi ha seguito le fasi di:

- **Identificazione:** processo di identificazione del numero totale di risultati ottenuti dalle stringhe di ricerca nelle diverse banche dati e successiva eliminazione dei duplicati.

- **Screening:** processo di esclusione degli articoli. Alcuni dei documenti sono stati esclusi in seguito alla sola lettura del titolo, poiché non rispondenti al quesito di ricerca. In seguito è stata effettuata una valutazione degli studi in funzione dei criteri di eleggibilità, escludendo quelli che non erano conformi, partendo da una prima lettura degli abstract e, laddove non fosse chiara la verifica dei criteri, procedendo alla lettura del testo completo.
- **Eleggibilità:** processo di valutazione degli articoli rimanenti per verificarne l'eleggibilità, leggendo il full-text. Con successiva esclusione degli studi non conformi ai criteri prestabiliti.
- **Inclusione degli Studi:** identificazione finale degli studi da includere nella Revisione Sistemática.

La descrizione completa della Selezione degli Studi viene schematizzata nel Capitolo 3, Sezione 3.1 "Selezione degli Studi" con il Diagramma di Flusso del PRISMA Statement 2020. L'intero processo di selezione degli studi è stato eseguito manualmente senza l'utilizzo di software, così come l'eliminazione degli articoli duplicati. I risultati della selezione sono stati poi confrontati con un secondo revisore e i disaccordi risolti mediante discussione.

Il testo completo di tutte le citazioni selezionate è stato esaminato in dettaglio dai due revisori. La possibilità di leggere tutti i full-text disponibili è stata permessa grazie all'utilizzo di EZproxy dell'Università di Bologna, che consente il collegamento da remoto alle risorse elettroniche ad accesso riservato. Inoltre è stato possibile accedere al materiale bibliografico non reperibile all'interno delle banche dati attraverso l'utilizzo del servizio di Document Delivery di Nilde presso la Biblioteca Biomedica dell'Università di Bologna. Non è stato necessario contattare autori per il reperimento degli articoli bibliografici.

Una volta selezionati gli studi da includere nella revisione i dati sono stati estratti usando un foglio di estrazione con le seguenti annotazioni: l'autore, l'anno di pubblicazione, il disegno dello studio, il paese e il periodo in cui è stato effettuato lo studio, la popolazione dello studio (la numerosità del campione, il sesso, l'età), i criteri di inclusione ed esclusione dei partecipanti, l'intervento sperimentale proposto nello studio, l'intervento di confronto, gli esiti dell'intervento analizzati (con le relative misure utilizzate) e i vari risultati.

2.4 Valutazione del Rischio di Bias degli studi

Per la valutazione della qualità metodologica degli studi inclusi nella Revisione Sistemática è stata utilizzata la PEDro Scale³ (*Figura 2*), nella sua traduzione in lingua italiana completata nel 2014. La scala è stata redatta da un solo revisore indipendente in seguito all'estrazione dei dati.

La valutazione dei singoli studi è sintetizzata nella *Tabella IV*, nel paragrafo 3.3 “Rischio di bias degli studi inclusi”. La PEDro Scale è comunemente utilizzata per valutare la validità interna, la rilevanza clinica e la validità esterna degli RCT. Il primo criterio, che non viene considerato nel punteggio finale, è un indicatore della validità esterna, cioè della generalizzabilità dei risultati dello studio alla popolazione generale; i criteri dal 2 al 9 sono correlati alla validità interna, ovvero valutano se siano presenti errori metodologici; i criteri 10 e 11 sono relativi alla rilevanza clinica, ovvero valutano se lo studio possieda informazioni statistiche sufficienti per renderne interpretabili i risultati.

Per ognuno degli 11 items, ad eccezione del primo, la presenza del criterio comporta l'assegnazione di un punto; se il criterio non viene riportato o risulta dubbio, non si attribuisce alcun punto. Quindi è possibile attribuire un punteggio numerico di Risk of Bias che varia dal valore 0 al valore 10 (1 punto per ogni item, ogni qual volta il criterio venga espressamente soddisfatto).

Gli Autori della PEDro Scale hanno suddiviso gli studi clinici in quattro categorie, a seconda del punteggio ottenuto: bassa qualità (punteggio compreso tra 0 e 3); media qualità (punteggio del valore di 4 o 5); alta qualità (punteggio compreso tra 6 e 8), eccellente qualità (punteggio del valore di 9 o 10).

In ambito fisioterapico, i criteri che vengono soddisfatti con minor frequenza sono quelli relativi al mantenimento della cecità a più livelli (item 5: soggetti ciechi rispetto al trattamento; item 6: terapisti ciechi rispetto al tipo di trattamento somministrato; item 7: valutatori ciechi rispetto ad almeno uno degli obiettivi principali dello studio). Ed è per questo motivo che gli autori della PEDro Scale hanno deciso di ponderare molta importanza alla cecità, attribuendo la verificabilità del criterio a 3 items su un totale di 10.

³ https://pedro.org.au/wp-content/uploads/PEDro_scale_Italian.pdf visitato il 18/02/2023

Scala di PEDro - Italiano

-
- | | | |
|---|---|-------|
| 1. I criteri di elegibilità sono stati specificati | no <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> | dove: |
| 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) | no <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> | dove: |
| 3. L'assegnazione dei soggetti era nascosta | no <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> | dove: |
| 4. I gruppi erano simili all'inizio dello studio per quanto riguarda i più importanti indicatori prognostici | no <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> | dove: |
| 5. Tutti i soggetti erano "ciechi" rispetto al trattamento | no <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> | dove: |
| 6. Tutti i terapeuti erano "ciechi" rispetto al tipo di trattamento somministrato | no <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> | dove: |
| 7. Tutti i valutatori erano "ciechi" rispetto ad almeno uno degli obiettivi principali dello studio | no <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> | dove: |
| 8. I risultati di almeno un obiettivo dello studio sono stati ottenuti in più' dell'85% dei soggetti inizialmente assegnati ai gruppi | no <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> | dove: |
| 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 stato analizzato per "intenzione al trattamento" | no <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> | dove: |
| 10. I risultati della comparazione statistica tra i gruppi sono riportati per almeno uno degli obiettivi principali | no <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> | dove: |
| 11. Lo studio fornisce sia misure di grandezza che di variabilità per almeno uno degli obiettivi principali | no <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> | dove: |

Figura 3: criteri PEDro Scale (tratto da pedro.org.au)

2.5 Analisi e sintesi dei dati

Analisi e sintesi dei dati sono state effettuate esclusivamente in forma qualitativa, attraverso il reporting dei risultati dei singoli studi nel testo, nella sezione 3.4 "Risultati e conclusioni degli studi inclusi".

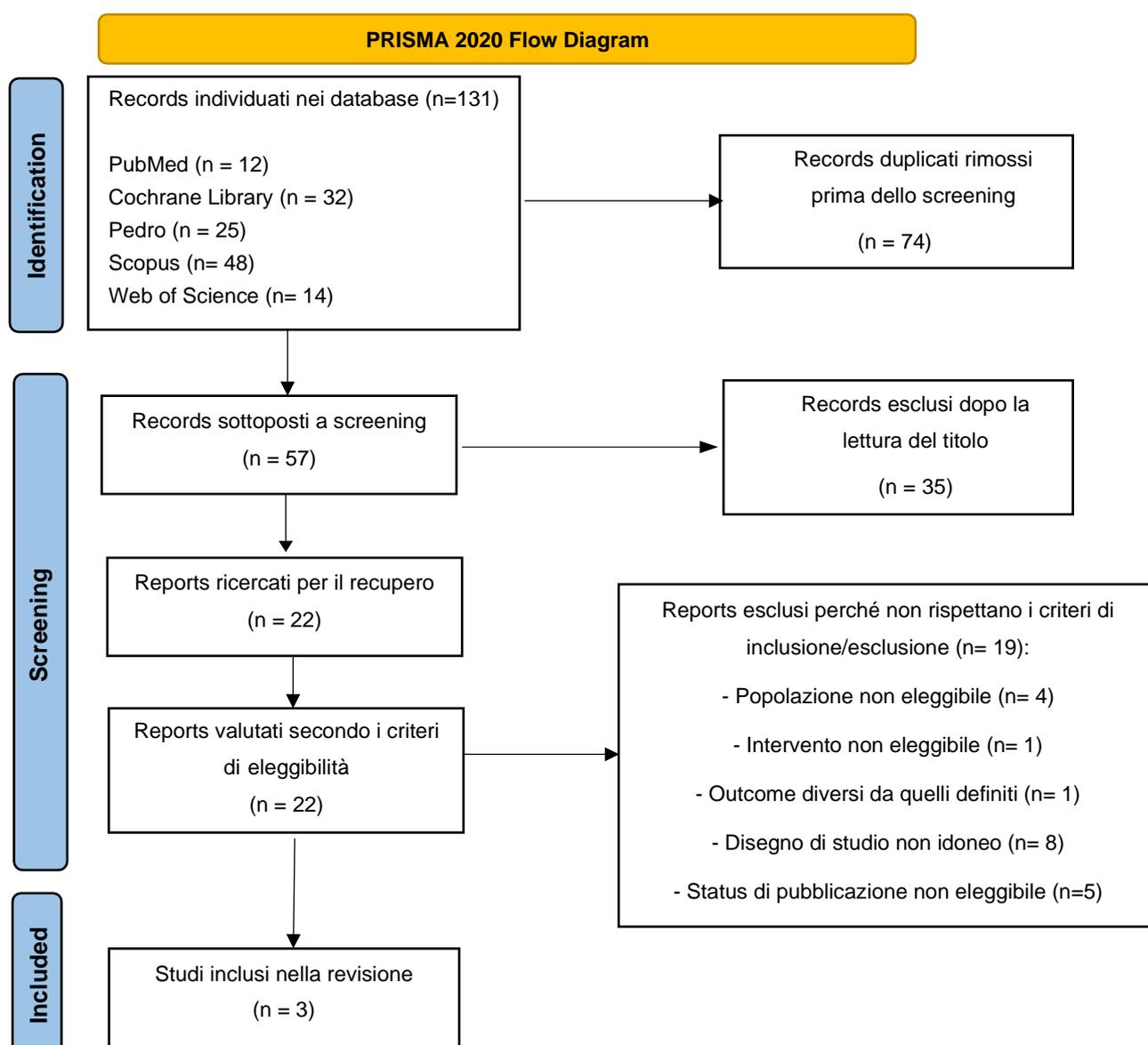
Non è stata condotta una sintesi quantitativa/metanalisi e neppure una valutazione statistica del grado di eterogeneità clinica e metodologica degli studi inclusi.

3. RISULTATI

3.1 Selezione degli studi

Nel diagramma di flusso seguente (*Tabella II*), redatto secondo il modello delle linee guida PRISMA Statement 2020, viene riportato in maniera dettagliata l'intero processo di selezione degli studi.

Tabella II: Diagramma di flusso PRISMA Statement 2020



La ricerca condotta all'interno delle banche dati **PubMed** (n = 12), **Cochrane Library** (n= 32), **PEDro** (n = 25), **Scopus** (n = 48), **Web of Science** (n = 14) ha prodotto un totale di 131 articoli.

Una volta eliminati i duplicati, gli articoli rimasti sono stati pari a 57 e con questi si è proceduto al processo di screening. Durante questa operazione, dalla lettura del titolo sono stati eliminati 35 articoli. Nel successivo processo di eleggibilità i 22 articoli rimasti al termine dello screening sono stati valutati attraverso la lettura dell'abstract o del testo intero e ciò ha portato all'esclusione di n = 19 articoli. I motivi dell'esclusione sono stati fondamentalmente legati all'impossibilità di leggere il full-text (in quanto non disponibile), e alla mancanza di conformità rispetto ai criteri di inclusione ed esclusione delle componenti prestabilite dal PICOS. Relativamente a: popolazione (n = 4), intervento (n = 1), outcome (n = 1), disegno di studio (n = 8) e stato di pubblicazione dell'articolo (n = 5). Si è giunti così a n = 3 articoli rimanenti i quali, soddisfacendo appieno i criteri eleggibilità, sono stati inclusi nella presente Revisione Sistemática.

3.2 Caratteristiche degli studi inclusi

La tabella successiva (*Tabella III*) riassume le principali caratteristiche, trattamenti e risultati degli studi considerati, in particolare vengono evidenziati:

- gli autori
- la rivista e l'anno di pubblicazione
- il disegno di studio
- il periodo e il luogo in cui è stato effettuato lo studio
- gli obiettivi dello studio
- le caratteristiche del campione
- i criteri di inclusione e di esclusione dei partecipanti allo studio
- le caratteristiche dell'intervento sperimentale
- le caratteristiche dell'intervento di confronto
- gli outcome analizzati e le misure di esito utilizzate
- i momenti e i tempi di rilevazione dei dati

Autore, rivista, anno di pubblicazione e disegno dello studio	Periodo e luogo di conduzione dello studio	Obiettivo dello studio	Criteri di inclusione ed esclusione dei partecipanti	Partecipanti dello studio	Intervento sperimentale	Intervento di confronto	Outcome (misure di esito e tempi di rilevazione)
<p>Kathleen Deakins et al. ⁴⁷</p> <p>Respiratory Care</p> <p>2002</p> <p>RCT</p> <p>(studio di natura duale: include al suo interno anche uno studio preliminare di tipo osservazionale prospettico)</p>	<p>Ohio, Stati Uniti</p> <p>University Hospitals Rainbow Babies & Children's Hospital</p> <p>Periodo di conduzione dello studio: non dichiarato</p>	<p>Valutare l'efficacia del trattamento con ventilazione percussiva intrapolmonare (IPV) rispetto al trattamento convenzionale di fisioterapia toracica, nel miglioramento del grado di atelettasia, della compliance polmonare e dei parametri vitali, in pazienti pediatrici intubati e ventilati meccanicamente in setting intensivo con diagnosi di atelettasia.</p>	<p>Inclusione:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Soggetti in età pediatrica (1 mese < età ≤ 14 anni); - Pazienti ricoverati in setting di cura pediatrica intensiva (PICU); - Pazienti con evidenza di atelettasia alla radiografia del torace; - Pazienti intubati e ventilati meccanicamente <p>- Soggetti con peso ≥ 3 kg.</p> <p>Esclusione:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Soggetti in età neonatale (0 giorni < età < 1 mese) e adulta (età > 14 anni); - Pazienti febbrili; - Pazienti con colture di secrezione positive per batteri; - Pazienti con malattie polmonari responsabili di infiltrati (polmonite) o in condizioni cliniche che determinino perdita d'aria polmonare; - Pazienti non intubati; - Soggetti con peso < 3 kg. 	<p>CAMPIONE</p> <p>Totale: N= 12</p> <p>IPV: N= 7 CT: N= 5</p> <p>PESO (kg):</p> <p>IPV = 7,5 CT = 16,9</p> <p>ETA'(mesi):</p> <p>IPV = 14,1 CT = 42,7</p> <p>Randomizzazione mediante l'estrazione di buste sigillate contenenti il tipo di trattamento.</p>	<p>Il trattamento con IPV è stato somministrato con 6 ml di soluzione salina ogni 4 ore e per la durata di 10 minuti. Il trattamento prevedeva la rimozione del tubo del circuito del ventilatore Servo 900C dall'adattatore del tubo endotracheale, che veniva invece collegato con il tubo del dispositivo IPV. Le pressioni impostate erano pari alle pressioni di picco osservate durante la ventilazione meccanica di routine (15-30 cmH₂O), mentre la frequenza era di 180-220 cicli/min. Gli intervalli sono durati 20 secondi, seguiti da pause di 5-10 secondi. Ulteriori pause sono state intervallate quando il paziente necessitava di aspirazione o durante episodi di tosse. Durante il trattamento i pazienti sono stati mantenuti in posizione supina.</p>	<p>Il trattamento convenzionale con fisioterapia toracica standard (CPT: conventional chest physiotherapy) è stato somministrato da un terapeuta respiratorio per 10-15 minuti ogni 4 ore. Il trattamento consisteva in percussioni, clapping e vibrazioni sulle aree di atelettasia. I pazienti venivano poi aspirati al termine di ogni trattamento.</p> <p>I pazienti sono usciti dallo studio in caso di Atelectasis Score 0 (completa risoluzione collasso polmonare) o in caso di estubazione.</p>	<p>OUTCOME PRIMARIO</p> <ul style="list-style-type: none"> - Grado di atelettasia valutato attraverso l'Atelectasis Scoring System che attribuisce alle radiografie del torace un punteggio tra: 0 (risoluzione completa del collasso polmonare); 1 (collasso parziale di 1 segmento o lobo); 2 (collasso parziale di ≥ 2 segmenti o lobi); 3 (collasso completo di un segmento o lobo); 4 (collasso completo di ≥ 2 segmenti o lobi). <p>Il collasso è identificato dalla presenza di almeno 1 dei seguenti criteri: spostamento del mediastino verso il lato colpito, elevazione dell'emidiaframma sul lato colpito, identificazione della fessura interlobare sul lato colpito e (nei casi più gravi) riduzione degli spazi delle fessure intercostali sul lato colpito. Il collasso parziale è definito come densità lineare che si estende dal mediastino senza spostamento (collasso segmentale). Il collasso completo è definito come spostamento mediastinico con elevazione dell'emidiaframma e presenza di broncogrammi aerei sul lato interessato.</p> <p>OUTCOME SECONDARI</p> <ul style="list-style-type: none"> - Compliance polmonare statica: volume corrente (mL) / pressione di plateau (cmH₂O) - PEEP (cm H₂O); - Saturazione di ossigeno (SaO₂); - Frequenza respiratoria (FR). <p>Tempi di rilevazione</p> <p>Per ogni paziente le misurazioni sono state rilevate: prima dell'intervento (T0) e a fine intervento (T1).</p>

<p>Filip Van Ginderdeuren et al.⁴⁸</p> <p>Journal of Pediatric Pulmonology</p> <p>2017</p> <p>RCT</p>	<p>Belgio</p> <p>UZ Brussel, University Hospital Brussels</p> <p>Dicembre 2012 – Gennaio 2015</p>	<p>Valutare l'efficacia della ventilazione percussiva intrapolmonare (IPV) e del drenaggio autogeno assistito (AAD) nel ridurre il tempo alla stabilità clinica e alla dimissione dall'ospedale nei soggetti di età inferiore a 24 mesi ricoverati per bronchiolite acuta da lieve a moderata, rispetto a soggetti non sottoposti a fisioterapia (Bouncing).</p>	<p>Inclusione:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Soggetti di età < 2 anni; - Soggetti ricoverati in setting ospedaliero (valutati entro 24 ore dal ricovero); - Soggetti con diagnosi di bronchiolite da lieve a moderata con punteggio di gravità clinica Wang ≥ 3 e ≤ 8; <p>Esclusione</p> <ul style="list-style-type: none"> - Soggetti di età ≥ 2 anni; - Soggetti ricoverati in setting di cura intensiva o non ricoverati in setting ospedaliero; - Soggetti con età gestazionale <34 settimane - Soggetti con diagnosi di bronchiolite con punteggio Wang del valore compreso tra <3 e >8; - Soggetti con comorbidità come fibrosi cistica, cardiopatie neuromuscolari o congenite; - Soggetti in distress respiratorio (che richiede immediato ricovero in terapia intensiva); - Soggetti in trattamento con corticosteroidi, antibiotici o più di tre inalazioni con broncodilatatori al momento dell'assunzione in ospedale. 	<p>CAMPIONE</p> <p>Totale: N= 103</p> <p>IPV: N= 33 AAD: N= 34 CT: N= 36</p> <p>GENERE (M/F):</p> <p>IPV: 15/16 AAD: 16/15 CT: 13/18</p> <p>ETA' (gg):</p> <p>IPV: 135 (SD \pm 132) AAD: 121 (SD \pm 118) CT: 160 (SD \pm 143)</p> <p>I pazienti sono stati reclutati dai fisioterapisti partecipanti o dal medico dello studio. Sono stati randomizzati alle diverse modalità di trattamento mediante l'attribuzione di un numero generato dal computer (Randomization.com, 2011), utilizzando il metodo dei blocchi permutati casualmente. Ciascun numero era contenuto in una busta opaca sigillata, aperta dal fisioterapista dopo l'inserimento. Le buste sono state preparate da un fisioterapista non coinvolto nella fase clinica dello studio. Tutto il personale di reparto e i genitori erano all'oscuro dell'assegnazione del trattamento.</p>	<p>Ogni trattamento è iniziato almeno 2 ore dopo l'ultima inalazione e alimentazione (al fine di escluderne influenza sulle misure di esito) ed eseguito da fisioterapisti addestrati alle diverse modalità. 20min/gg. Se non si è verificata tosse spontanea, è stata innescata ogni 5 minuti da una leggera pressione sulla tacca soprasternale.</p> <p>AAD: somministrato in modo progressivo, utilizzando il pattern respiratorio del paziente e stabilizzando la parete addominale per evitare paradossi. Durante ogni inspirazione si aumenta leggermente la pressione manuale sul torace per guidare la respirazione verso il livello di volume polmonare desiderato. Limitando manualmente il livello inspiratorio, il paziente viene stimolato a espirare leggermente di più rispetto al ciclo respiratorio precedente. Durante l'espirazione non viene eseguita alcuna compressione toracica, che potrebbe portare a una risposta di resistenza. Viene eseguito con un numero individualizzato di cicli respiratori in attesa di tosse spontanea: quando si verifica, la manovra ricomincia.</p> <p>IPV: è stato somministrato con frequenza di 300 cicli/min e pressione compresa tra 6 e 10 mbar e utilizzando una maschera perfettamente aderente. Il trattamento si compone di 4 cicli da 5 minuti al giorno, durante i quali frequenza e pressione rimangono inalterate.</p>	<p>Bouncing: nessuna fisioterapia.</p>	<p>OUTCOME PRIMARIO</p> <p>tempo medio (espresso in h) che intercorre tra il ricovero e la dimissione ospedaliera.</p> <p>OUTCOME SECONDARI</p> <ul style="list-style-type: none"> - Wang Clinical Severity Scoring System: sistema di punteggio della gravità clinica e respiratoria che assegna un valore compreso tra 0 e 3 a quattro variabili cliniche: frequenza respiratoria (respiri al minuto), respiro sibilante, retrazioni e condizioni cliniche generali. - Frequenza cardiaca (FC): rilevata attraverso dispositivo Mindray iMEC8, Innomediq. - Saturazione di ossigeno (SaO₂): rilevata attraverso dispositivo Mindray iMEC8, Innomediq. <p>I suddetti outcome sono stati valutati da un pediatra e due fisioterapisti, in cieco rispetto al tipo di trattamento somministrato ai pazienti.</p> <p>Tempi di rilevazione</p> <p>Per ogni paziente le misurazioni sono state rilevate: prima dell'intervento (T0); a fine intervento (T20) e 1h dopo l'intervento (T80).</p>
---	---	--	---	---	---	--	--

<p>Yuval Cavari et al. ⁴⁹</p> <p>Open Journal of Pediatrics and Child Health</p> <p>2022</p> <p>RCT</p>	<p>Israele</p> <p>Soroka University Medical Center (affiliated to Ben-Gurion University of the Negev)</p> <p>Novembre 2016 – Aprile 2018</p>	<p>Valutare l'efficacia del trattamento con ventilazione percussiva intrapolmonare (IPV) rispetto al trattamento di inalazione standard con soluzione fisiologica ipertonica (NaCl 3%) nell'evitare la necessità di ventilazione invasiva in pazienti ricoverati in PICU e affetti da bronchiolite grave con supporto ventilatorio non invasivo (nIPPV o HFNC)</p>	<p>Inclusione:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Soggetti di età < 2 anni; - Diagnosi di bronchiolite grave (valutata unicamente sulla base delle seguenti condizioni cliniche: distress respiratorio, rantoli e crepitii all'auscultazione del torace, respirazione attraverso utilizzo di muscoli accessori); - Pazienti neonatali o pediatrici ricoverati in setting di cura intensiva (PICU); - Pazienti con supporto ventilatorio non invasivo (nIPPV o HFNC). <p>Esclusione:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Soggetti di età ≥ 2 anni - Pazienti che sono stati intubati al loro ingresso in terapia intensiva pediatrica; - Pazienti con supporto ventilatorio non invasivo la cui necessità sia causata da patologie neurologiche, cardiopatie congenite, sindromi da disfunzione multiorgano e altre condizioni patologiche diverse dalla bronchiolite. 	<p>CAMPIONE</p> <p>Totale: N= 38</p> <p>IPV: N=16 CT: N=22</p> <p>GENERE (M/F):</p> <p>IPV = 8/8 CT = 13/9</p> <p>ETA' (gg):</p> <p>IPV = 35,8 (SD ± 18,4) CT = 65,1 (SD ± 38,8)</p> <p>L'assegnazione ai due gruppi è avvenuta in maniera casuale a seconda del numero del giorno di ricovero (pari vs dispari). Medici e infermieri responsabili del reclutamento sono stati ciechi fino all'inclusione.</p>	<p>Trattamento di IPV di 20 minuti somministrato con 12 ml di soluzione fisiologica ipertonica (NaCl 3%) e 2,5 mg di salbutamolo per consentire l'erogazione continua di aerosol durante il trattamento. Eseguito 2vv/gg. Ogni trattamento IPV è stato somministrato da: pediatri specializzati; fisioterapisti respiratori; personale esperto nell'uso dell'IPV. Si è utilizzata una maschera Ambu e il dispositivo IPV 2C settato secondo il protocollo standard: pressione operativa di 30 PSI, tempo e flusso inspiratorio in posizione intermedia, CPAP alla minima pressione e massima frequenza. Durante il trattamento si aveva quindi la possibilità di aumentare il flusso e diminuire la frequenza in base al feedback tattile del torace del paziente. Aspirazione orale e nasale sono state eseguite al termine di ogni seduta. Il trattamento con IPV è stato proseguito fino al termine dello studio o fino a che i pazienti non avessero più necessità di supporto ventilatorio non invasivo (nIPPV o HFNC).</p>	<p>Trattamento con inalazioni di 3 ml di soluzione fisiologica ipertonica (NaCl 3%) e 2,5 mg di salbutamolo, nebulizzata oltre 10 minuti tramite flusso di ossigeno a 5 L/min (come da protocollo standard dell'Unità di Terapia Intensiva Pediatrica del Soroka University Medical Center). Il trattamento viene eseguito 2vv/gg.</p>	<p>OUTCOME PRIMARIO</p> <p>fallimento del supporto ventilatorio non invasivo (nIPPV o HFNC) e conseguente necessità di ventilazione invasiva.</p> <p>OUTCOME SECONDARI</p> <p>A breve termine:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Modified Tal Score (MTS): sistema di punteggio di gravità clinica che assegna un valore compreso tra 0-3 relativamente a quattro variabili cliniche: FC; respiro sibilante/crepitii; SaO₂ (ad aria ambiente) e uso di muscoli respiratori accessori. Tutti i partecipanti allo studio hanno ricevuto un punteggio di 3 per la variabile SaO₂, infatti tutti hanno necessità di ossigeno supplementare. Un punteggio MTS alto indica maggiore gravità di bronchiolite. - Rapporto S/F ovvero il rapporto tra la saturazione di ossigeno (SaO₂) e la frazione di ossigeno inspirato (FiO₂). - TC CO₂: misurazione del livello di CO₂ attraverso un sistema di monitoraggio continuo che si serve di sensori transcutanei digitali (Sen Tec). Ogni intervento di trattamento (sia IPV che standard) può avere inizio solo dopo la lettura del segnale costante di TC CO₂. <p>A lungo termine:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Degenza media per acuti (LOS): durata della permanenza in PICU (espressa in giorni). - Grado di atelettasia polmonare: secondo il sistema di punteggio radiologico ordinale. Le radiografie del torace (eseguite a giorni alterni e revisionate da un radiologo pediatrico in cieco rispetto al tipo di trattamento ricevuto dal paziente) vengono valutate assegnando un punteggio compreso tra 0 e 4. Dove con 4 si indica il completo collasso di ≥ 2 segmenti o lobi e con 0 si indica la completa risoluzione del collasso polmonare. <p>Tempi di rilevazione</p> <p>Per ogni paziente le misurazioni dei suddetti parametri sono state effettuate: prima dell'intervento (T0); 15 minuti dopo l'intervento (T1) e 30 minuti dopo l'intervento (T2).</p>
---	--	--	--	--	--	--	--

Tabella III: tabella sinottica delle caratteristiche degli studi inclusi

Legenda:

IPV = Gruppo sottoposto a trattamento con ventilazione percussiva intrapolmonare

CT = Gruppo di Controllo

SD = Standard Deviation

PEEP = Positive End-Expiratory Pressure

Pressione di plateau = è stata misurata premendo e tenendo premuto il pulsante di pausa inspiratoria sul Servo 900C al termine dell'inspirazione

AAD = Assisted Autogenic Drainage

nIPPV = Nasal Intermittent Positive Pressure Ventilation

HFNC = High Flow Nasal Cannula

CPAP = continuous positive airway pressure

vv/gg= volte al giorno

3.3 Rischio di bias degli studi inclusi

Per valutare il rischio di bias dei singoli studi inclusi nella Revisione Sistemática è stata utilizzata la PEDro Scale. I punteggi ottenuti da ciascuno studio sono stati sintetizzati nella tabella sottostante (*Tabella IV*).

Tabella IV: Valutazione metodologica degli studi attraverso la PEDro Scale

Studio/Criterio	Kathleen Deakins et al.⁴⁷	Filip Van Genderdeuren et al.⁴⁸	Yuval Cavari et al.⁴⁹
1. I criteri di eleggibilità sono stati specificati?	Sì	Sì	Sì
2. I soggetti sono stati assegnati in maniera randomizzata ai gruppi?	Sì	Sì	Sì
3. L'assegnazione dei soggetti era nascosta?	Sì	Sì	Sì
4. I gruppi erano simili all'inizio dello studio per quanto riguarda i più importanti indicatori prognostici?	Sì	Sì	No
5. Tutti i soggetti erano ciechi rispetto al trattamento?	Sì	No	No
6. Tutti i fisioterapisti erano ciechi rispetto al tipo di trattamento somministrato?	No	No	No
7. Tutti i valutatori erano ciechi rispetto ad almeno uno degli obiettivi principali dello studio?	Sì	Sì	Sì
8. I risultati di almeno un obiettivo dello studio sono stati ottenuti in più dell'85% dei soggetti inizialmente assegnati ai gruppi?	Sì	Sì	Sì
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 "intention to treat"?	Sì	No	Sì
10. I risultati della comparazione statistica tra i gruppi sono riportati per almeno uno degli obiettivi principali?	Sì	Sì	Sì
11. Lo studio fornisce sia misure di grandezza che di variabilità per almeno uno degli obiettivi principali?	No	Sì	Sì
Punteggio totale	8/10	7/10	7/10
Qualità metodologica	Qualità Alta	Qualità Alta	Qualità Alta

Due studi hanno totalizzato un punteggio di 7/10, mentre uno di 8/10. Ciò significa che hanno parimenti un basso rischio di bias (punteggio ≥ 6) e si possono quindi definire di alta qualità metodologica. La media dei punteggi ottenuti dagli studi è del valore di 7,3, che corrisponde ad un indice di qualità metodologica della Revisione alto.

Inoltre dalla tabella si evince che il maggior rischio di errore sistematico possa essere imputato alla assenza di cecità (criteri da 5 a 7), in particolar modo relativamente alla cecità dei fisioterapisti rispetto alla tipologia del trattamento somministrato (criterio 6).

3.4 Risultati e conclusioni degli studi inclusi

Nello studio di **Kathleen Deakins et al.**⁴⁷ (2002) *“A comparison of Intrapulmonary Percussive Ventilation and Conventional Chest Physiotherapy for the Treatment of Atelectasis in the Pediatric Patient”*, 12 pazienti sono stati reclutati e randomizzati nei due gruppi: 5 nel gruppo CPT e 7 nel gruppo IPV. Nessun paziente è stato perso al follow up, quindi i dati della totalità dei 12 pazienti erano disponibili per l'analisi dei dati. Non sono state riscontrate differenze significative tra i gruppi nelle caratteristiche demografiche e cliniche di base. Per confrontare i punteggi delle misurazioni degli endpoints, effettuate prima e dopo ogni trattamento, è stato utilizzato il test statistico della somma dei ranghi di Mann-Whitney e le differenze tra le varie misurazioni sono state considerate statisticamente significative con $p \leq 0,05$. L'endpoint primario relativo al grado di atelettasia è stato misurato attraverso l'Atelectasis Scoring System, redatta sulla base delle radiografie toraciche eseguite giornalmente e valutate da un radiologo pediatrico in consultazione con un medico di terapia intensiva pediatrica. Non è stata riscontrata alcuna differenza significativa nel punteggio tra prima e dopo il trattamento nel gruppo CPT ($p = 0,421$), mentre il gruppo IPV ha mostrato un miglioramento significativo da 2,3 a 0,9 ($p = 0,026$). Inoltre, la durata del trattamento per la risoluzione dell'atelettasia è stata significativamente inferiore nel gruppo IPV ($p = 0,018$), che ha mostrato una media di durata del trattamento di 3,1 giorni, rispetto al gruppo CPT, che ha invece mostrato una media di 6,2 giorni. Gli endpoints secondari relativi alla compliance polmonare statica (mL/cmH₂O), alla saturazione di ossigeno (%) e alla frequenza respiratoria (breaths/min), non hanno mostrato differenze significative nei punteggi in nessuno dei due gruppi di trattamento. Non sono stati riscontrati effetti avversi a seguito di nessuna delle due tipologie di trattamento.

Nello studio di **Filip Van Ginderdeuren et al.**⁴⁸ (2017) *“Effectiveness of Airway Clearance Techniques in Children Hospitalized With Acute Bronchiolitis”* un totale di 432

pazienti con bronchiolite (da lieve a moderata) è stato ricoverato durante il periodo di conduzione dello studio. Di questi, 329 non sono stati reclutati poiché non risultati conformi ai criteri di inclusione: il 24% presentava un punteggio Wang > 8; il 15% presentava un punteggio Wang < 3; il 56% ha ricevuto più di tre inalazioni con salbutamolo prima dell'inclusione e il 5% è stato trasferito in terapia intensiva prima dell'inclusione. I restanti 103 hanno soddisfatto tutti i criteri di inclusione, risultando idonei a partecipare allo studio. Sono quindi stati randomizzati nei gruppi: 33 nel gruppo IPV, 34 nel gruppo AAD e 36 nel gruppo di controllo (Bouncing: nessuna fisioterapia). Di 103 pazienti randomizzati, 10 non hanno completato lo studio per interruzione del trattamento: 2 nel gruppo IPV, 3 nel gruppo AAD e 5 nel gruppo di controllo. Nove genitori hanno deciso di non proseguire la sperimentazione dopo il primo trattamento (2 casi nel gruppo IPV, 2 casi nel gruppo AAD e 5 casi nel gruppo di controllo) e uno ha chiesto la dimissione dall'ospedale (nel gruppo AAD). In totale sono stati analizzati i dati di 93 pazienti, 31 in ciascun gruppo. I dati demografici e relativi alla gravità clinica dei tre gruppi, sono risultati comparabili al basale. Non sono state infatti rilevate differenze statisticamente significative nel punteggio Wang al momento del ricovero ($p = 0,59$), nel tempo intercorso tra il ricovero in ospedale e l'inclusione nello studio ($p = 0,5$) e nel numero di giorni di sintomi corizici precedenti al ricovero in ospedale ($p = 0,76$). Le misurazioni dell'endpoint primario sono state confrontate utilizzando il modello statistico ANCOVA con l'età come covariata. Mentre il modello ANOVA unilaterale è stato utilizzato per confrontare la differenza media delle misurazioni degli endpoints secondari. Per ulteriori analisi sulle differenze tra i vari gruppi è stato utilizzato il test statistico post hoc di Tukey. Il livello di significatività è stato fissato a 0,05.

Per quanto riguarda l'endpoint primario, dall'analisi statistica emerge che entrambe le tecniche di fisioterapia hanno avuto un effetto significativo sul tempo di dimissione rispetto al gruppo di controllo. Il tempo medio alla dimissione è stato di $4,5 \pm 1,9$ giorni per il gruppo di controllo (Bouncing), $3,6 \pm 1,4$ giorni per il gruppo AAD (con $p < 0,05$) e $3,5 \pm 1,3$ giorni per il gruppo IPV (con $p = 0,03$). Non vi è stata differenza significativa nel tempo di dimissione tra il gruppo AAD e IPV (con $p = 1,00$). I risultati non sono stati sostanzialmente modificati quando sono stati rimossi i soggetti di età >12 mesi nei tre gruppi ($n = 9$).

Per quanto riguarda gli endpoints secondari, l'analisi statistica ha mostrato una differenza significativa nei punteggi Wang, che sono migliorati sia nel gruppo AAD (con $p = 0,04$ a T20 e $p = 0,03$ a T80) che nel gruppo IPV (con $p < 0,01$ a T20 e $p < 0,01$ a T80) rispetto al gruppo di controllo. Prendendo come riferimento solo il confronto tra i due gruppi in cui è avvenuto trattamento fisioterapico, si denota che a T20 vi è un miglioramento significativo del punteggio Wang nel gruppo IPV rispetto al gruppo AAD ($p = 0,03$), mentre a T80 non vi è alcun miglioramento significativo tra i punteggi Wang dei due gruppi ($p = 0,77$). Analizzando i punteggi parziali, si può affermare che il respiro sibilante sia migliorato significativamente a T20 e T80 nel gruppo IPV rispetto al gruppo AAD e al gruppo di controllo (Bouncing) e che le retrazioni siano significativamente inferiori in entrambi i gruppi di intervento a T20 rispetto al gruppo di controllo. Per quanto riguarda i valori di frequenza cardiaca (HR) e saturazione di ossigeno (SaO_2) rilevati a T20 e a T80, si può affermare che le variazioni non sono risultate statisticamente significative nei tre gruppi di studio.

Nessuna complicanza diretta dovuta al trattamento è stata riscontrata nei pazienti partecipanti allo studio. Si sono invece verificate complicazioni durante l'inclusione dovute alla gravità della bronchiolite in quattro pazienti (4,3%): 2 nel gruppo di controllo, 1 nel gruppo AAD e 1 nel gruppo IPV. Tali complicazioni hanno richiesto terapia con ossigeno ad alto flusso, antibiotici e/o corticosteroidi.

Nello studio di **Yuval Cavari et al.**⁴⁹ (2022) *"Intrapulmonary Percussive Ventilation for Children With Bronchiolitis on Non-Invasive Ventilation Support"* 38 pazienti risultati idonei ai criteri di inclusione, sono stati randomizzati nei due gruppi: 16 nel gruppo IPV e 22 nel gruppo di controllo (protocollo standard). Le caratteristiche cliniche e demografiche sono state confrontate al basale. Le variabili continue sono state presentate con media e deviazione standard e sono state confrontate utilizzando il T-Test parametrico. Le variabili categoriche sono state presentate con percentuale del conteggio totale e sono state confrontate utilizzando, a seconda dei casi, il Test χ^2 di Pearson o il Test Fisher Exact. Nel confronto al basale, i due gruppi hanno mostrato alcune differenze significative per quanto riguarda le principali caratteristiche demografiche e di gravità clinica, nello specifico: l'età con $35,8 \pm 18,4$ per il gruppo IPV e $65,1 \pm 38,8$ per il gruppo di controllo ($p = 0,004$); il peso con $3,4 \pm 0,7$ per il gruppo IPV

e $4,0 \pm 1,1$ per il gruppo di controllo ($p = 0,05$); il valore di TC CO₂ con $63,25 \pm 17,33$ per il gruppo IPV e $49,78 \pm 6,68$ per il gruppo di controllo ($p = 0,03$). Nessun paziente ha abbandonato lo studio fino al termine del trattamento dopo essere stato reclutato. Per calcolare gli endpoints compositi gerarchici sono stati utilizzati i metodi di Finkelstein e Schoenfeld. I dati ricavati, sono poi stati confrontati utilizzando il test statistico della somma dei ranghi di Mann-Whitney.

Per quanto riguarda l'endpoint primario, in nessuno dei soggetti sottoposti al trattamento con IPV si sono verificate condizioni cliniche che richiedessero intervento di ventilazione invasiva, mentre in 3 pazienti assegnati al gruppo di controllo (13,6%; con $p = 0,24$), si è reso necessario l'intervento con ventilazione invasiva. La probabilità di ottenere un miglior risultato (in termini di minor possibilità di ventilazione meccanica invasiva e minor numero di giorni di ricovero in PICU) è risultata essere del 62,7% (95% CI, 45%-77%, $p = 0,18$) nel gruppo IPV rispetto al gruppo di controllo.

Non è stata riscontrata alcuna differenza statisticamente significativa tra i due gruppi per quanto riguarda gli endpoints secondari: giorni di permanenza in PICU ($p = 0,11$) e grado di atelettasia ($p = 0,55$). Così come le suddette variabili, valutate nel lungo termine, anche quelle riscontrabili nel breve termine non hanno mostrato alcun risultato rilevante. Non vi è stata infatti alcuna associazione significativa tra trattamento ed effetto per i valori di MTS (Modified Tal Score), S/F ratio (rapporto tra saturazione di ossigeno e frazione di ossigeno inspirato) e TC CO₂ (livello transcutaneo di anidride carbonica). Nel gruppo IPV, si è verificata una diminuzione della TC CO₂ (coefficiente = -1.12, 95% CI, -4,28; 2.13) ma a 15 minuti dal trattamento il valore di MTS è aumentato (coefficiente = 0.22, 95% IC, -0,003; 0,46). Questa tendenza alla diminuzione della TC CO₂ e al concomitante aumento della MTS è stata osservata anche a 30 minuti dal trattamento. Per stimare l'effetto dell'IPV sulla variazione delle misure di TC CO₂ durante i trattamenti, è stato utilizzato il Modello misto lineare in cui gli individui erano inclusi con effetto casuale. Le misurazioni di TC CO₂ nel tempo 0 e il numero di trattamenti, sono stati inclusi come effetto fisso.

Le conclusioni rispetto ai risultati riportati in ciascuno studio sono sintetizzate nella tabella sinottica sottostante (*Tabella V*).

Tabella V: Tabella conclusiva dei risultati e delle conclusioni degli studi inclusi nella revisione.

Autori, anno	Risultati e Conclusioni
<p>Kathleen Deakins <i>et al.</i>⁴⁷ 2002</p>	<p>I risultati di questo studio hanno mostrato una riduzione significativa dei punteggi dell'Atelectasis Scoring System nel gruppo sottoposto a IPV, con miglioramento da 2,3 a 0,9 ($p = 0,026$). Al contrario, non è stato riscontrato alcun miglioramento di tale punteggio nel gruppo CPT. In nessuno dei due gruppi sono state riscontrate differenze significative nelle misurazioni degli endpoints secondari: compliance polmonare statica, saturazione di ossigeno e frequenza respiratoria. L'IPV è risultato essere un metodo più efficace rispetto alla CPT convenzionale, per espandere le aree di atelettasia nei pazienti ventilati. Tale metodo permette inoltre di ottenere risultati in circa la metà del numero di giorni di trattamento, senza alcuna reazione avversa.</p>
<p>Filip Van Ginderdeuren <i>et al.</i>⁴⁸ 2016</p>	<p>Lo studio ha mostrato che entrambe le tecniche di fisioterapia (AAD e IPV) hanno avuto un effetto significativo rispetto al gruppo di controllo (Bouncing) sia sul tempo di dimissione che sui punteggi di gravità clinica Wang. Nel confronto tra i due trattamenti il punteggio Wang è stato significativamente migliore a T20 nel gruppo IPV rispetto al gruppo AAD, mentre nelle altre rilevazioni non ha determinato un p-value significativo. I trattamenti non hanno apportato miglioramenti significativi per quel che riguarda i valori di frequenza cardiaca (HR) e saturazione di ossigeno (SaO₂). Non sono state riscontrate complicanze dirette dovute al trattamento. È stata dimostrata l'efficacia della IPV nella riduzione della durata della degenza ospedaliera e di alcuni sintomi respiratori di ostruzione bronchiale, rispetto all'assenza di fisioterapia.</p>
<p>Yuval Cavari <i>et al.</i>⁴⁹ 2022</p>	<p>I risultati di questo RCT non hanno mostrato alcuna differenza statisticamente significativa né per la LOS (permanenza in PICU) né per il grado di atelettasia valutato con sistema di punteggio radiologico ordinale. Anche per le variabili a breve termine (Modified Tal Score, S/F ratio e TC CO₂) non vi è stata alcuna associazione significativa tra trattamento ed effetto.</p> <p>Si è però rilevato che in nessuno dei soggetti del gruppo IPV si sono verificate condizioni cliniche che richiedessero intervento di ventilazione invasiva, mentre in 3 pazienti del gruppo di controllo si è reso necessario tale intervento.</p> <p>Non sono stati osservati effetti collaterali a seguito del trattamento con IPV. Lo studio ha dimostrato che l'IPV tende a diminuire la necessità di ventilazione invasiva e migliorare la clearance della CO₂. Futuri studi prospettici dovrebbero mirare a valutare ulteriormente l'effetto della IPV nella popolazione pediatrica con supporto ventilatorio non invasivo.</p>

3.5 Certezza delle evidenze

Nella tabella sinottica sottostante (*Tabella VI*) è riportata la sintesi della “certezza delle evidenze” in riferimento alla classificazione del **sistema GRADE**⁴ (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation), con il dettaglio della qualità delle evidenze e il “Summary of Findings” (SOF). Ciascun outcome è stato valutato rispetto ai seguenti domini:

- *Qualità delle prove* (disegno di studio e rischio di bias);
- *Consistenza delle prove* (almeno il 75% di accordo/coerenza in studi omogenei);
- *Generalizzabilità delle prove* (popolazione, interventi e misure di outcome);
- *Precisione delle prove* (considerando numero di studi e di partecipanti);
- *Altre considerazioni sulle prove* (eventuale presenza di publication o reporting bias);
- *Stima degli effetti delle prove* (considerando dimensioni e intervalli di confidenza);

Una volta definito il livello di serietà di ciascun dominio, il giudizio sulla qualità complessiva delle prove è stato discusso collegialmente con gli altri revisori, classificando, come da linee guida, la certezza delle evidenze in quattro livelli:

- “**Alta qualità**”: tutti i domini sono soddisfatti (è molto improbabile che ulteriori ricerche cambino la stima dell'effetto, poiché esistono risultati coerenti tra il 75% degli RCT con basso rischio di bias che sono generalizzabili alla popolazione ed esistono dati sufficienti, con intervalli di confidenza stretti, in assenza di sospetti di reporting bias).
- “**Moderata qualità**”: uno dei domini non è soddisfatto (è probabile che ulteriori ricerche abbiano un impatto importante sulla stima dell'effetto e che possano modificarla).
- “**Bassa qualità**”: due dei domini non sono soddisfatti (è molto probabile che ulteriori ricerche abbiano un impatto importante sulla stima dell'effetto, che è destinata a cambiare).
- “**Molto bassa qualità**”: tre dei domini non sono rispettati (è presente grande incertezza sulla stima dell'effetto).

In questa Revisione Sistemática, come si può evincere dalla tabella di sintesi (*Tabella VI*), la certezza delle prove per quanto riguarda gli outcome ritenuti rilevanti e affini con l'obiettivo inizialmente pre-fissato, è complessivamente bassa e la stima degli effetti risulta poco credibile. Sono infatti necessari altri studi per ottenere stime affidabili sugli effetti dell'intervento, nonostante tutti gli RCT siano concordi sul fatto che la terapia con IPV migliori il grado di atelettasia e la gravità clinica nella popolazione neonatale e pediatrica presa in analisi.

⁴ <https://www.gradeworkinggroup.org/> visitato il 18/02/2023

Tabella VI: Sintesi di certezza e profilo delle evidenze per lo stesso esito.

Legenda: ⊕ Il numero dei simboli indica il grado di certezza.

IPV (Intrapulmonary Percussive Ventilation) VS. CPT (Conventional Chest Physiotherapy)

Quality Assessment							Summary of Findings		
Numero degli studi	Disegno studio (Study design)	Rischio di bias (Limitations)	Incoerenza (Inconsistency >75%)	Non generalizzabilità (Indirectness)	Imprecisione (Imprecision)	Altre considerazioni (Publication e reporting bias)	N° di partecipanti		GRADE Certainly of Evidence
							IPV (n)	CPT (n)	
GRADO DI ATELETTASIA (Atelectasis Score System)									
N° 1	RCT ₄₇	Serio (-1)	Assente	Assente	Seria (-1)	Assente	7	5	Bassa ⊕⊕⊖

IPV (Intrapulmonary Percussive Ventilation) VS. AAD (Assisted Autogenic Drainage)

Quality Assessment							Summary of Findings		
Numero degli studi	Disegno studio (Study design)	Rischio di bias (Limitations)	Incoerenza (Inconsistency >75%)	Non generalizzabilità (Indirectness)	Imprecisione (Imprecision)	Altre considerazioni (Publication e reporting bias)	N° di partecipanti		GRADE Certainly of Evidence
							IPV (n)	AAD (n)	
GRADO DI GRAVITA' CLINICA (Wang Clinical Severity Score System)									
N° 1	RCT ₄₈	Serio (-1)	Assente	Assente	Seria (-1)	Assente	33	34	Bassa ⊕⊕⊖

IPV (Intrapulmonary Percussive Ventilation) VS. USUAL CARE

Quality Assessment							Summary of Findings		
Numero degli studi	Disegno studio (Study design)	Rischio di bias (Limitations)	Incoerenza (Inconsistency >75%)	Non generalizzabilità (Indirectness)	Imprecisione (Imprecision)	Altre considerazioni (Publication e reporting bias)	N° di partecipanti		GRADE Certainly of Evidence
							IPV (n)	UC (n)	
GRADO DI GRAVITA' CLINICA (MTS: Modified Tal Score)									
N° 1	RCT ₄₉	Serio (-1)	Assente	Assente	Seria (-1)	Assente	16	22	Bassa ⊕⊕⊖
GRADO DI ATELETTASIA (Atelectasis Score System)									
N° 1	RCT ₄₉	Serio (-1)	Assente	Assente	Seria (-1)	Assente	16	22	Bassa ⊕⊕⊖

4. DISCUSSIONE

4.1 Sintesi delle evidenze

Lo stato attuale della letteratura fornisce un esiguo numero di studi che mostrino il beneficio della terapia con IPV nella popolazione neonatale e pediatrica con evidenze diagnostiche di atelettasia acuta in corso o meno di bronchiolite, nella clearance delle vie aeree e nel miglioramento della compliance polmonare.

Tra gli studi inclusi in questa revisione, il primo RCT ha confrontato la terapia IPV con la CPT che, sebbene sia ampiamente utilizzata come trattamento di clearance delle vie aeree, non è riconosciuta come pratica clinica standard in questa tipologia di pazienti a causa di insufficienti prove in letteratura. Il secondo RCT a tre bracci paralleli ha effettuato un confronto tra due terapie sperimentali (IPV e Drenaggio Autogeno Assistito) con un gruppo di controllo che non è stato sottoposto ad alcun trattamento fisioterapico (Bouncing). Infine, l'ultimo RCT ha confrontato la terapia IPV con inalazioni di soluzione fisiologica ipertonica e salbutamolo, trattamento previsto dal protocollo standard dell'Unità di Terapia Intensiva Pediatrica in cui è stato effettuato il trial clinico.

Gli outcomes indagati per valutare la compliance polmonare e la clearance delle vie aeree, sono stati per la maggior parte relativi ai parametri vitali (compliance polmonare statica, SaO₂, frequenza cardiaca, frequenza respiratoria, rapporto S/F e livello transcutaneo di CO₂), quindi valori la cui misurazione non è stata tratta dall'utilizzo di scale di misura specifiche. Un numero più esiguo di outcomes prevedeva invece una misurazione che facesse riferimento a scale di misura: una relativa al grado di atelettasia e due relative alla gravità clinica dal punto di vista respiratorio. Sono state utilizzate le seguenti: **Atelectasis Scoring System** (scala di misura che attribuisce alle radiografie del torace un punteggio tra: 0 risoluzione completa del collasso polmonare; 1 collasso parziale di un segmento o lobo; 2 collasso parziale di \geq due segmenti o lobi; 3 collasso completo di un segmento o lobo; 4 collasso completo di \geq due segmenti o lobi); **Wang Clinical Severity Scoring System** (sistema di punteggio di gravità clinica che assegna un valore compreso tra 0 e 3 a quattro variabili cliniche: frequenza respiratoria, respiro

sibilante, retrazioni e condizioni cliniche generali) e **Modified Tal Score** (sistema di punteggio di gravità clinica che assegna un valore compreso tra 0-3 a quattro variabili cliniche: frequenza cardiaca; respiro sibilante/crepitii; SaO₂ e uso di muscoli respiratori accessori). Dalle evidenze riportate in letteratura, il Modified Tal Score risulta essere un sistema di punteggio semplice e valido per valutare i neonati con bronchiolite acuta⁵⁰. Diversi studi ne hanno affermato la validità e affidabilità, valutandolo però come limitato nel prevedere il fabbisogno di O₂⁵¹. Le evidenze hanno inoltre dimostrato che tale scala ha maggiore validità e affidabilità rispetto al Wang Clinical Severity Scoring System⁵², della cui validità non risultano prove in letteratura. Anche per quanto riguarda l'Atelectasis Scoring System, attualmente non esistono evidenze che ne attestino la validità.

Infine, due outcomes facevano riferimento a limiti temporali: il tempo medio, espresso in ore, che intercorre tra il ricovero e la dimissione ospedaliera e la durata, espressa in giorni, della permanenza in terapia intensiva (LOS: length of stay). Un endpoint primario piuttosto inusuale è stato sicuramente quello utilizzato nello studio di Cavari et al., in cui si è deciso di valutare l'efficacia della terapia IPV in pazienti con NIV (nIPPV o HFNC) attraverso il fallimento o meno di tale supporto ventilatorio non invasivo e conseguente necessità di ventilazione invasiva.

In tutti gli studi gli outcomes sono stati valutati nel breve termine, in linea con i parametri temporali dei setting intensivi o ospedalieri acuti. Solo nello studio di Cavari et al., è stata fatta una valutazione anche in riferimento agli esiti nel lungo termine rispetto al grado di atelettasia e alla durata della permanenza in terapia intensiva. Il lungo termine è comunque relativamente breve trattandosi di un setting prettamente acuto, infatti la durata media è stata espressa in giorni.

Dallo studio di **Deakins et al.**⁴⁷, che confronta la terapia IPV con la CPT, si evince che il gruppo sperimentale ha avuto maggior beneficio rispetto al gruppo di controllo per quanto riguarda il grado di atelettasia ($p = 0,026$). Anche la durata del trattamento per la risoluzione dell'atelettasia è stata significativamente inferiore nel gruppo IPV ($p = 0,018$). Nel gruppo di controllo, anche escludendo il singolo caso di peggioramento dopo il trattamento, nessun paziente ha mostrato un miglioramento

nel punteggio del grado di atelettasia. Tutti i pazienti trattati con IPV, ad eccezione di uno, invece, hanno mostrato miglioramenti. Per cui, anche nel caso di errore di tipo 1 (la cui probabilità è < 1 su 1.000) si può concludere che vi è differenza significativa nei punteggi di atelettasia. È stato ipotizzato che se l'atelettasia fosse migliorata, il volume polmonare sarebbe aumentato e quindi la compliance statica avrebbe potuto risentirne. Quest'ultima è stata quindi inserita tra gli endpoints secondari, ma non ha mostrato alcuna variazione significativa. Ciò potrebbe avere diverse spiegazioni, tra cui anche quella che l'ipotesi alla base del ragionamento sia scorretta e cioè che il semplice aumento del volume polmonare non sia sufficiente per cambiare le caratteristiche di pressione e volume. Oppure, semplicemente, l'effetto sul volume polmonare potrebbe essere stato minimo o perlomeno non tale da riuscire ad influenzare la compliance polmonare statica.

La ridotta dimensione campionaria dello studio (n =12) costituisce un limite alla validità esterna dei risultati. Inoltre è necessario sottolineare che non sono state riportate nelle Tabelle misure di variabilità relative agli obiettivi principali. Un altro limite dello studio è costituito dalla mancata cecità da parte dei fisioterapisti che espone al rischio di bias di performance, in quanto la conoscenza rispetto al tipo di trattamento somministrato potrebbe aver in qualche modo condizionato l'esito delle valutazioni.

Lo studio di **Ginderdeuren et al.**⁴⁸, ha mostrato che entrambe le tecniche sperimentali (IPV e AAD) hanno avuto un effetto significativo rispetto al gruppo di controllo (Bouncing), sia sul tempo di dimissione che sui punteggi di gravità clinica Wang. Nel confronto tra i due trattamenti fisioterapici il punteggio Wang è stato significativamente migliore a T20 nel gruppo IPV rispetto al gruppo AAD, mentre nelle altre rilevazioni non ha determinato un p-value significativo. Sarebbe stato interessante un quarto gruppo che combinasse AAD e IPV per rilevare un possibile effetto di rafforzamento di entrambe le tecniche. Non sono state osservate differenze significative tra i tre gruppi per quanto riguarda la SaO₂ a T20 e T80, ma ciò potrebbe essere dovuto al fatto che lo studio prevedeva che ai pazienti con SaO₂ ≤ 92% venisse somministrato ossigeno aggiuntivo. Per cui la fornitura di ossigeno standardizzata in questi termini, potrebbe avere inficiato sulle rilevazioni di SaO₂.

Ciò costituisce un limite considerevole per lo studio, essendo stata proprio la saturazione di ossigeno, definita tra gli endpoints secondari dello studio stesso.

Oltre alla ridotta dimensione campionaria, è necessario evidenziare la mancata cecità, sia da parte dei partecipanti che da parte dei fisioterapisti. Per cui un possibile limite dello studio, è rappresentato dal bias di performance, poiché le aspettative dei fisioterapisti e la consapevolezza dei pazienti di appartenere al gruppo sperimentale, potrebbero aver condizionato l'esito delle valutazioni. Un altro possibile limite dello studio è costituito dall'attrition bias poiché, non essendo stata effettuata l'analisi "intention to treat", si potrebbe giungere ad una scorretta analisi dei dati e, di conseguenza, ad una scorretta stima dell'effetto del trattamento. La mancata analisi per intenzione al trattamento la si evince dal Flow Chart riportato nell'articolo.

Nello studio di **Cavari et al.**⁴⁹ i due gruppi hanno mostrato differenze significative relativamente alle caratteristiche demografiche e di gravità clinica nel confronto al basale. Per cui un possibile limite dello studio è rappresentato dal bias di selezione che porta ad avere gruppi non omogenei tra loro. Nel gruppo IPV i pazienti avevano peso ed età media significativamente inferiori rispetto ai pazienti del gruppo di controllo, mentre il valore al basale del livello transcutaneo di anidride carbonica risultava superiore. Poiché tali caratteristiche presentate dal gruppo IPV sono note per aumentare la gravità della bronchiolite, era verosimile che qualsiasi eventuale risultato benefico non potesse comunque essere giustificato dall'eterogeneità tra i gruppi.

A causa dell'elevata prevalenza della bronchiolite, qualsiasi intervento benefico che ne riduca le complicanze o la permanenza in ospedale, dovrebbe avere un forte impatto non solo a livello clinico, ma anche economico. Nessuno dei pazienti del gruppo IPV ha avuto necessità di intubazione e/o ventilazione meccanica a differenza del gruppo di controllo. Tuttavia, lo studio non ha mostrato benefici clinici nel trattamento con IPV. Questo può essere giustificato dal fatto che l'IPV non apporti alcun miglioramento oppure dal fatto che lo studio non abbia raggiunto la potenza statistica per dimostrarlo a causa di bias metodologici.

Oltre all'assenza di omogeneità tra i gruppi per quanto riguarda i più importanti indicatori prognostici al basale, va indicata anche la ridotta dimensione campionaria (n = 38) che costituisce un limite alla validità esterna dei risultati. Per quanto riguarda le modalità di trattamento, si evidenzia una differenza nella quantità di soluzione salina ipertonica somministrata al gruppo IPV (12 ml) e al gruppo di controllo (3 ml). Relativamente alle misurazioni degli endpoints, va invece evidenziato che i livelli di TC CO₂ sono stati raccolti solo durante il secondo anno di studio. Questi ultimi due elementi rappresentano un importante bias di conduzione. Anche la mancata cecità su più livelli, ovvero sia da parte dei soggetti che dei terapeuti, costituisce un ulteriore limite allo studio.

Infine va sottolineata l'inevitabile variabilità tra le diverse somministrazioni e valutazioni di trattamento che, nonostante l'addestramento del personale, continua ad essere un problema molto comune a tutti gli studi non farmacologici, in particolar modo agli studi di efficacia dei trattamenti fisioterapici.

4.2 Limiti della Revisione

Il presente elaborato si configura come una Revisione Sistemica di studi sperimentali randomizzati e controllati. Si evidenzia come primo grande limite dello studio, la mancata esecuzione di un protocollo di revisione, a cui avrebbe dovuto conseguire la relativa registrazione. Inoltre, la conduzione della Revisione in tutte le sue parti (processo di ricerca nelle banche dati biomediche, selezione degli studi, estrazione dei dati e valutazione critica degli studi) è avvenuta da parte di un solo revisore senza il confronto con un secondo, se non per la risoluzione di dubbi circa le eventualità di inclusione più ambigue, con il conseguente rischio di una ridotta affidabilità inter-operatore. Tuttavia, per garantire maggiore affidabilità intra-operatore, la ricerca è stata ripetuta all'interno delle banche dati selezionate in due tempi distinti (a inizio e fine periodo di stesura dell'elaborato), applicando le medesime stringhe. Un altro limite da evidenziare è relativo alla sintesi dei risultati: è stata eseguita in modo narrativo senza una valutazione quantitativa delle evidenze. Va inoltre considerato che alcuni studi di possibile rilevanza, sono stati esclusi a causa del limite linguistico.

Aspetti che limitano la possibilità di effettuare un confronto mirato a rilevare l'efficacia dell'IPV:

- **Interventi sperimentali** di IPV analizzati nei tre studi inclusi, non uniformi in termini di tempi e modalità di somministrazione: durata di 10 min ogni 4h con pressione 15-30 cmH₂O e frequenza 180-220 cicli/min (*Deakins et al.*⁴⁷); durata di 20 min 1vv/gg con pressione 6-10 mbar e frequenza 300 cicli/min (*Ginderdeuren et al.*⁴⁸); durata di 20 min 2vv/gg con pressione 30 PSI, misurata secondo l'unità di misura nel sistema anglosassone "Pound-force Square Inch" e frequenza non dichiarata (*Cavari et al.*⁴⁹).

- **Interventi di controllo** analizzati nei vari studi sempre diversi tra loro: Conventional Chest Physiotherapy (*Deakins et al.*⁴⁷), Bouncing (*Ginderdeuren et al.*⁴⁸) e inalazioni di soluzione fisiologica ipertonica e salbutamolo (*Cavari et al.*⁴⁹).

- **Outcomes eterogenei** tra i vari RCT: nemmeno un outcome comune a tutti gli studi. Il fatto di non aver stabilito criteri di esclusione per gli outcomes, ha contribuito all'eterogeneità dei risultati ottenuti. Inoltre, eccetto per la Modified Tal Score, gli endpoints sono stati misurati attraverso sistemi di punteggio non convalidati, nonostante esistessero per la misurazione altri riferimenti di confermata validità. Per la valutazione della gravità clinica nei bambini con bronchiolite acuta, ad esempio, si sarebbe potuta usare la scala Wood's Clinical Asthma (M-WCAS), la cui adeguata validità di criterio e costruito è dimostrata dalle evidenze scientifiche presenti in letteratura⁵³.

- **Campioni eterogenei** relativamente alle caratteristiche cliniche e demografiche: lo studio di *Deakins et al.*⁴⁷ ha analizzato solo pazienti in età pediatrica, intubati e ventilati meccanicamente in setting intensivo; lo studio di *Ginderdeuren et al.*⁴⁸ ha considerato sia pazienti neonatali che pediatrici senza alcun supporto ventilatorio (né invasivo né non invasivo) e ricoverati in setting ospedaliero; lo studio di *Cavari et al.*⁴⁹ ha infine incluso pazienti neonatali e pediatrici ricoverati in setting intensivo ma solo con supporto ventilatorio non invasivo.

Questa eterogeneità, sommata alla ridotta dimensione campionaria comune ad ogni studio, ha reso difficile generalizzare i risultati all'intera popolazione analizzata, determinando una ridotta validità esterna.

4.3 Implicazioni delle evidenze

L'argomento trattato in questa Revisione Sistemática è stato precedentemente indagato anche da un altro studio secondario: quello di *Lauwers et al.*⁵⁴, il cui obiettivo era quello di valutare l'efficacia dell'IPV come tecnica di pulizia delle vie aeree nei pazienti pediatrici. Tale studio era dunque impostato sulla base di un quesito clinico più esteso e con criteri di eleggibilità più ampi, soprattutto per quel che riguarda la popolazione: infatti non è stata fatta alcun tipo di distinzione tra le patologie causali alla base del deficit respiratorio. Diversamente, in questa revisione si è voluta escludere dalla ricerca tutta la popolazione affetta da patologie croniche o congenite, che avrebbero potuto incidere considerevolmente sull'esito e sul decorso della clinica presa in analisi. Per questo sono stati inclusi solo gli studi che partissero da una popolazione con evidenze diagnostiche di atelettasia acuta in corso o meno di bronchiolite ed esclusi tutti gli altri. La scelta di definire criteri molto selezionati ha però condotto ad un numero ridotto di articoli pertinenti. Questa Revisione Sistemática ha reso evidente la necessità di ulteriori ricerche che indaghino meglio l'efficacia, la sicurezza, l'applicabilità, i vantaggi e i limiti della terapia con IPV nella popolazione pediatrica e neonatale in setting acuto. Per la sperimentazione clinica futura, dovrebbero essere condotti studi di ricerca preferibilmente multicentrici. Il possibile ostacolo a questo aspetto, potrebbe essere rappresentato dal fatto che l'IPV è una tecnica che necessita di terapisti specializzati nella somministrazione e soprattutto dal fatto che è ancora molto costosa e quindi difficilmente disponibile nei vari setting ospedalieri. Inoltre i campioni di studio dovrebbero essere di dimensioni maggiori per essere meglio rappresentativi della popolazione reale. Per poter garantire maggiore riproducibilità, le ricerche future dovrebbero rendere il più possibile omogenei i trattamenti svolti, i criteri di selezione del campione, le misure di valutazione e, qualora siano disponibili, utilizzare scale di misura validate. Questa Revisione può quindi essere considerata un incoraggiante punto di inizio per proseguire la ricerca sulle possibili applicazioni dell'IPV, essendo una tecnica di fisioterapia respiratoria basata su modalità di erogazione innovative ma anche suscettibili di rapida evoluzione.

5. CONCLUSIONI

Dall'analisi degli studi inclusi nella Revisione, emerge che il trattamento con IPV garantisce buoni risultati in termini di outcome clinici e funzionali, incidendo positivamente sulla clearance delle vie aeree e sulla compliance polmonare della popolazione presa in analisi. Tale trattamento ha anche dimostrato di non essere gravato da effetti avversi. Tuttavia, la certezza delle evidenze incluse è complessivamente bassa, inoltre il numero esiguo e i limiti degli studi impediscono di trarre conclusioni definitive sull'efficacia della terapia con IPV. Nonostante ciò, è comunque degno di nota il fatto che in nessuno studio il trattamento con IPV si sia mostrato inferiore ai trattamenti di controllo, inclusa la CPT, che attualmente risulta essere la tecnica più ampiamente usata per il trattamento di clearance delle vie aeree (nonostante non sia definita come trattamento gold standard di riferimento).

Nonostante questa revisione non abbia condotto a risultati generalizzabili di validità assoluta, si può affermare che la terapia con IPV possa dare un contributo valido e significativo alla clearance delle vie aeree e al miglioramento della compliance polmonare nella popolazione neonatale e pediatrica con evidenze diagnostiche di atelettasia e bronchiolite. Questa considerazione vale sia nel caso in cui i pazienti necessitino di ventilazione meccanica invasiva che non invasiva, ma anche nel caso in cui non abbiano necessità di alcun tipo di supporto ventilatorio.

ALLEGATI

Allegato I. Annotazioni sulla compilazione della Scala di PEDro⁵

- Criterio 1 Questo criterio è soddisfatto se l'articolo descrive l'origine dei soggetti ed una lista di criteri usati per determinarne l'eleggibilità per partecipare allo studio.
- Criterio 2 Uno studio viene considerato avere usato un'assegnazione random se così viene dichiarato nell'articolo. Il metodo di randomizzazione non deve essere necessariamente specificato. Metodi quali il lancio della moneta o dei dadi si possono considerare random. Procedure di assegnazione quasi-random quali assegnazioni rispetto al numero identificativo ospedaliero o la data di nascita non soddisfano questo criterio.
- Criterio 3 *Assegnazione nascosta* significa che la persona che decide se un paziente è eleggibile per partecipare allo studio era ignara, al momento della decisione, a quale gruppo sarebbe stato assegnato il paziente. Il punto per questo criterio viene assegnato, anche quando non viene dichiarata l'assegnazione nascosta, quando l'articolo riporta che è stata usata una busta opaca sigillata o se l'assegnazione avveniva attraverso il contatto con il possessore della scheda di assegnazione che si trovava in un luogo esterno.
- Criterio 4 Per studi terapeutici, l'articolo deve descrivere almeno una misura di gravità della condizione trattata ed almeno il valore di un (diverso) obiettivo chiave alla partenza dello studio. Il valutatore dell'articolo è soddisfatto se i gruppi non differiscono in modo clinicamente significativo rispetto agli indicatori prognostici della partenza dello studio. Questo criterio è soddisfatto se sono solo presenti i dati di inizio studio dei soggetti che hanno terminato lo studio.
- Criteri 4, 7-11 *Obiettivi chiave* sono quegli obiettivi che forniscono le misure principali di efficacia (o di mancanza di efficacia) della terapia. Nella maggior parte degli studi vengono usate più variabili come obiettivi da misurare.
- Criteri 5-7 *Rendere ciechi* significa che la persona in oggetto (paziente, terapeuta o valutatore) non sapeva in quale gruppo il paziente sarebbe stato assegnato. Inoltre i soggetti ed i terapisti vengono considerati "ciechi" se si può presupporre che siano incapaci di distinguere i trattamenti usati nei diversi gruppi. In studi dove gli obiettivi chiave sono autoriportati (es scala visiva analogica, diario del dolore), il valutatore viene considerato "cieco" se il paziente era "cieco".
- Criterio 8 Questo criterio è soddisfatto solamente se l'articolo specifica chiaramente *sia* il numero dei soggetti inizialmente assegnati ai gruppi *sia* il numero dei soggetti da cui sono state ottenute le misure degli obiettivi chiave. Per studi dove gli obiettivi sono misurati in diversi momenti nel tempo, un obiettivo chiave deve essere stato misurato in più dell'85% dei soggetti in uno dei diversi momenti.
- Criterio 9 Un'analisi per *intenzione al trattamento* significa che se i soggetti non hanno ricevuto il trattamento (o la condizione di controllo) come da assegnazione e se le misure degli obiettivi sono presenti, l'analisi dei dati è stata eseguita come se i soggetti avessero ricevuto il trattamento (o la condizione di controllo) cui erano stati assegnati. Questo criterio è soddisfatto anche, qualora non vi sia menzione dell'analisi per intenzione al trattamento, se l'articolo afferma chiaramente che tutti i soggetti hanno ricevuto il trattamento o la condizione di controllo cui erano stati assegnati.
- Criterio 10 Una comparazione statistica *fra gruppi* comporta un confronto statistico fra un gruppo ed un altro. A seconda del disegno dello studio, questo può comportare il confronto fra due o più trattamenti od il confronto fra il trattamento od il placebo. L'analisi può essere una semplice comparazione fra i risultati misurati dopo la somministrazione del trattamento od un confronto fra le variazioni in un gruppo rispetto alle variazioni nell'altro (quando si è usata un'analisi fattoriale della varianza il secondo è spesso riportato come una "group time interaction"). Il confronto può essere in forma di verifica di un'ipotesi (che fornisce un valore "p", che indica la probabilità che i gruppi differiscano solo per l'effetto del caso) od in forma di una stima (per esempio la differenza media o mediana, o la differenza tra proporzioni, od il numero dei soggetti da trattare, od il rischio relativo o l'hazard ratio) corredata del proprio intervallo di confidenza.
- Criterio 11 La *misura puntiforme* è una misura della dimensione dell'effetto del trattamento. L'effetto del trattamento può essere descritto come differenza fra i risultati dei gruppi o come il risultato in ciascuno dei gruppi. Le *misure di variabilità* includono deviazioni standard, errore standard, intervalli di confidenza, intervalli interquartili (o altri intervalli quantili) ed intervalli. La misura puntiforme e/o le misure di variabilità possono essere mostrate in forma grafica (per esempio, la deviazione standard può essere rappresentata come barra di variabilità in un grafico) purché sia chiaro quale dato sia rappresentato graficamente (per esempio, deve essere chiaro se le barre rappresentano l'errore standard o la deviazione standard). Dove i risultati siano in categorie questo criterio è soddisfatto se viene fornito per ogni categoria il numero di soggetti di ogni gruppo.

⁵ Fonte *Allegato I*: https://pedro.org.au/wp-content/uploads/PEDro_scale_Italian.pdf

BIBLIOGRAFIA

- (1) Canet, J.; Gallart, L.; Gomar, C.; Paluzie, G.; Vallès, J.; Castillo, J.; Sabaté, S.; Mazo, V.; Briones, Z.; Sanchis, J. Prediction of postoperative pulmonary complications in a population-based surgical cohort. *Anesthesiology* 2010, 113 (6), 1338 – 1350.
<https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181fc6e0a> PMID: 21045639
- (2) Duggan, M.; Kavanagh, B. P. Pulmonary atelectasis: a pathogenic perioperative entity. *Anesthesiology* 2005, 102 (4), 838 – 854.
<https://doi.org/10.1097/00000542-200504000-00021> PMID: 15791115
- (3) Atağ, E.; Çakmak, S. C.; Kalın, S.; Kaya, B.; Karakayalı, B.; Erdoğan, S.; Ergenekon, A. P.; Eralp, E. E.; Öktem, S.; Sözeri, B. Etiology, Diagnosis, and Treatment in Childhood Atelectasis. *Haydarpaşa Numune Medical Journal* 2021, 61 (2), 139 – 144.
<https://doi.org/10.14744/hnhj.2020.97059>
- (4) Peroni, D. G.; Boner, A. L. Atelectasis: mechanisms, diagnosis and management. *Paediatric Respiratory Reviews* 2000, 1 (3), 274 – 278.
<https://doi.org/10.1053/prrv.2000.0059> PMID: 12531090
- (5) Lagier, D.; Zeng, C.; Fernandez-Bustamante, A.; Vidal Melo, M. F. Perioperative Pulmonary Atelectasis: Part II. Clinical Implications. *Anesthesiology* 2022, 136 (1) 206 – 236.
<https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000004009> PMID: 34710217 PMCID: PMC9885487
- (6) Bruins, S.; Sommerfield, D.; Powers, N.; Ungern-Sternberg, B. S. Atelectasis and lung recruitment in pediatric anesthesia: An educational review. *Pediatric Anesthesia* 2022, 32 (2), 321 – 329. <https://doi.org/10.1111/pan.14335> PMID: 34797011
- (7) Brunner, L. S.; Suddarth, D. S.; Smeltzer, C. S.; Nebuloni, G. *Infermieristica medico-chirurgica* 2010 (4a ed.). Milano: Casa Editrice Ambrosiana

(8) Lise, M. *Chirurgia: per le professioni sanitarie 2006 (4a ed.)*. Padova: Piccin Nuova Libreria

(9) Raman, T. S.; Mathew, S.; Ravikumar, N.; Garcha, P. S. Atelectasis in children. *Indian Pediatrics* 1998, 35 (5), 429 -435. PMID: 10216624

(10) Dias, Â.; Jardim, J.; Nunes, T.; Moura, C. S.; Vaz, L. Follicular bronchiolitis: A rare cause of persistent atelectasis in children. *Respiratory Medicine Case Reports* 2013, 10 (10), 7 – 9.

<https://doi.org/10.1016/j.rmcr.2013.06.002> PMID: 26029501 PMCID: PMC3920439

(11) Shawna, L.; Strickland, S. L.; Rubin, B. K.; Drescher, G. S.; Haas, C. F.; O'Malley, C. A.; Volsko, T. A.; Branson, R. D.; Hess, D. R. AARC clinical practice guideline: effectiveness of nonpharmacologic airway clearance therapies in hospitalized patients. *Respiratory Care* 2013, 58 (12), 2187 – 2193.

<https://doi.org/10.4187/respcare.02925> PMID: 24222709

(12) Yen Ha, T. K.; Bui, T. D.; Tran, A. T.; Badin, P.; Toussaint, M.; Nguyen, A. T. Atelectatic children treated with intrapulmonary percussive ventilation via a face mask: clinical trial and literature overview. *Pediatrics International: Official Journal of the Japan Pediatrics Society* 2007, 49 (4), 502 – 507.

<https://doi.org/10.1111/j.1442-200X.2007.02385.x> PMID: 17587276

(13) Smith, D. K.; Seales, S.; Budzik, C. Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis in Children. *American Family Physician* 2017, 95 (2), 94 -99. PMID: 28084708

(14) Teshome, G.; Gattu, R.; Brown, R. Acute bronchiolitis. *Pediatric Clinics of North America* 2013, 60 (5), 1019 -1034. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2013.06.005> PMID: 24093893

(15) Carroll, K. N.; Gebretsadik, T.; Griffin, M. R.; Dupont, W. D.; Mitchel, E. F.; Wu, P.; Enriquez, R.; Hartert, T. V. Maternal asthma and maternal smoking are associated with increased risk of bronchiolitis during infancy. *American Academy of Pediatrics* 2007, 119 (6), 1104 – 1112.

<https://doi.org/10.1542/peds.2006-2837> PMID: 17545377 DOI: 10.1542/peds.2006-2837

(16) Cartabellotta, A.; Berlese, P.; Drago, G. Linee guida per la diagnosi ed il trattamento della bronchiolite. *Evidence* 2015, 7 (12), 7 – 9, e1000128

(17) Ghazaly, M.; Nadel, S. Characteristics of children admitted to intensive care with acute bronchiolitis. *European Journal of Pediatrics* 2018, 177 (6), 913 – 920. <https://doi.org/10.1007/s00431-018-3138-6> PMID: 29654399 PMCID: PMC5958152

(18) Ralston, S. L.; Lieberthal, A. S.; Meissner, H. C.; Alverson, B. K.; Baley, J. E.; Gadomski, A. M.; Johnson, D. W.; Light, M. J.; Maraqa, N. F.; Mendonca, E. A.; Phelan, K. J.; Zorc, J. J.; Stanko-Lopp, D.; Brown, M. A.; Nathanson, I.; Rosenblum, E.; Sayles 3rd, S.; Hernandez-Cancio, S. Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. *American Academy of Pediatrics* 2014, 134 (5), e1474-502. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-2742> PMID: 25349312

(19) Midulla, F.; Petrarca, L.; Frassanito, A.; Di Mattia, G.; Zicari, A. M.; Nenna, R. Bronchiolitis clinics and medical treatment. *Minerva Pediatrica* 2018, 70 (6), 600 – 611. <https://doi.org/10.23736/S0026-4946.18.05334-3>. PMID: 30334624

(20) Gajdos, V.; Katsahian, S.; Beydon, N.; Abadie, V.; de Pontual, L.; Larrar, S.; Epaud, R.; Chevallier, B.; Bailleux, S.; Mollet-Boudjemline, A.; Bouyer, J.; Chevret, S.; Labrune, P. Effectiveness of chest physiotherapy in infants hospitalized with acute bronchiolitis: a multicenter, randomized, controlled trial. *Plos Medicine* 2010, 7 (9), e1000345. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000345> PMID: 20927359 PMCID: PMC2946956

- (21) Karampatsas, K.; Kong, J.; Cohen, J. Bronchiolitis: an update on management and prophylaxis. *British Journal of Hospital Medicine* 2019, 80 (5), 278 – 284. <https://doi.org/10.12968/hmed.2019.80.5.278> PMID: 31059347
- (22) Joseph, M. M.; Edwards, A. Acute bronchiolitis: assessment and management in the emergency department. *Pediatric Emergency Medicine Practice* 2019, 16 (10), 1 – 24. PMID: 31557431
- (23) Elliott, S. A.; Gaudet, L. A.; Fernandes, R. M.; Vandermeer, B.; Freedman, S. B.; Johnson, D. W.; Plint, A. C.; Klassen, T. P.; Allain, D.; Hartling, L. Comparative Efficacy of Bronchiolitis Interventions in Acute Care: A Network Meta-analysis. *Pediatrics* 2021, 147 (5), e2020040816. <https://doi.org/10.1542/peds.2020-040816> PMID: 33893229
- (24) Balachandran, A.; Shivbalan, S.; Thangavelu, S. Chest physiotherapy in pediatric practice. *Indian Pediatrics* 2005, 42 (6), 559-68. PMID: 15995272
- (25) Marks, J. H. Airway clearance devices in cystic fibrosis. *Paediatric Respiratory Reviews* 2007, 8 (1), 17 – 23. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2007.02.003> PMID: 17419974
- (26) Roqué i Figuls, M.; Giné-Garriga, M.; Granados Rugeles, C.; Perrotta, C.; Vilaró, J. Chest physiotherapy for acute bronchiolitis in paediatric patients between 0 and 24 months old. *Review Cochrane Database Syst Rev* 2016 (2): CD004873. PMID: 26833493 PMCID: PMC6458017
- (27) Morrison, L.; Innes, S. Oscillating devices for airway clearance in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, 5 (5), CD006842. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006842.pub4> PMID: 28471492 PMCID: PMC6481377
- (28) Button, B. M.; Button, B. Structure and function of the mucus clearance system of the lung. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine* 2013, 3 (8), 1 – 17. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a009720> PMID: 23751214 PMCID: PMC3721269

(29) Hansmann, A.; Morrow, B. M.; Lang, H. Review of supplemental oxygen and respiratory support for paediatric emergency care in sub-Saharan Africa. *Africa Journal of Emergency Medicine* 2017, 7(Suppl), S10 - S19.

<https://doi.org/10.1016/j.afjem.2017.10.001> PMID: 30505669 PMCID: PMC6246869

(30) Chaves, G. S.; Freitas, D. A.; Santino, T. A.; Nogueira, P. A. M.; Fregonezi, G. A.; Mendonça, K. M. Chest physiotherapy for pneumonia in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2019 (1): CD010277. PMID: 30601584 PMCID: PMC6353233

(31) Langenderfer, B. Alternatives to percussion and postural drainage. A review of mucus clearance therapies: percussion and postural drainage, autogenic drainage, positive expiratory pressure, flutter valve, intrapulmonary percussive ventilation, and high-frequency chest compression with the ThAIRapy Vest. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention* 1998, 18 (4), 283 -289.

<https://doi.org/10.1097/00008483-199807000-00005> PMID: 9702607

(32) Lievens, L.; Vandenplas, Y.; Vanlaethem, S.; Ginderdeuren, F. V. The effects of assisted autogenic drainage, combined or not with bouncing on gastroesophageal reflux in infants. *Acta Paediatrica* 2022, 111 (4), 866 – 872.

<https://doi.org/10.1111/apa.16224> PMID: 34923656

(33) DiBlasi, R. M. Clinical Controversies in Aerosol Therapy for Infants and Children. *Respiratory Care* 2015, 60 (6), 894 – 916. <https://doi.org/10.4187/respcare.04137> PMID: 26070582

(34) Berlinski, A. Pediatric Aerosol Therapy. *Respiratory Care* 2017, 62 (6), 662 – 677. <https://doi.org/10.4187/respcare.05298> PMID: 28546371

(35) Li, J.; Elshafei, A. A.; Gong, L.; Fink, J. B. Aerosol Delivery During Continuous High Frequency Oscillation for Simulated Adults During Quiet and Distressed Spontaneous

Breathing. *Respiratory Care* 2020, 65 (2), 227 – 232.

<https://doi.org/10.4187/respcare.07050> PMID: 31575710

(36) Acosta, P.; Santisbon, E.; Varon, J. The use of positive end-expiratory pressure in mechanical ventilation. *Critical Care Clinics* 2007, 23 (2), 251 – 61.

<https://doi.org/10.1016/j.ccc.2006.12.012> PMID: 17368169

(37) Kassis, E. B.; Loring, S. H.; Talmor, D. Should we titrate peep based on end-expiratory transpulmonary pressure? - yes. *Annals of Translational Medicine* 2018, 6 (19), 390. <https://doi.org/10.21037/atm.2018.06.35> PMID: 30460264 PMCID: PMC6212356

(38) Chowdhury, O.; Wedderburn, C. J.; Duffy, D.; Greenough, A. CPAP review. *European Journal of Pediatrics* 2012, 171 (10), 1441 – 1448.

<https://doi.org/10.1007/s00431-011-1648-6> PMID: 22173399

(39) Riffard, G.; Toussaint, M. Intrapulmonary percussion ventilation: operation and settings. *Revue des Maladies Respiratoires* 2012, 29 (2), 347 – 354.

<https://doi.org/10.1016/j.rmr.2011.12.003> PMID: 22405124

(40) Kallet, R. H. Adjunct therapies during mechanical ventilation: airway clearance techniques, therapeutic aerosols, and gases. *Respiratory Care* 2013, 58 (6), 1053 – 1073.

<https://doi.org/10.4187/respcare.02217> PMID: 23709200

(41) Salim, A.; Martin, M. High-frequency percussive ventilation. *Critical Care Medicine* 2005, 33 (3), 241 – 145.

<https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000155921.32083.ce> PMID: 15753734

(42) Chang, H. K. Mechanisms of gas transport during ventilation by high-frequency oscillation. *Journal of Applied Physiology* 1984, 56 (3), 553 – 563.

<https://doi.org/10.1152/jappl.1984.56.3.553> PMID: 6368498

- (43) Percussionaire® Corporation, IPV® -2c user manual, February 2020
- (44) Hristara-Papadopoulou, A.; Tsanakas, J.; Diomou, G.; Papadopoulou, O. Current devices of respiratory physiotherapy. *Hippokratia* 2008, 12 (4), 211 – 220. PMID: 19158964
PMCID: PMC2580042
- (45) Lucangelo, U.; Antonaglia, V.; Zin, W. A.; Fontanesi, L.; Peratoner, A.; Bird, F. M.; Gullo, A. Effects of mechanical load on flow, volume and pressure delivered by high-frequency percussive ventilation. *Respiratory Physiology Neurobiology* 2004, 142 (1), 81 – 91. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2004.04.005> PMID: 15351306
- (46) Fernandez-Restrepo, L.; Shaffer, L.; Amalakuhan, B.; Restrepo, M.; Peters, J.; Restrepo, R. Effects of intrapulmonary percussive ventilation on airway mucus clearance: A bench model. *World Journal of Critical Care Medicine* 2017, 6 (3), 164 – 171. <https://doi.org/10.5492/wjccm.v6.i3.164> PMID: 28828301 PMCID: PMC5547430
- (47) Deakins, K.; Chatburn R. L. A comparison of Intrapulmonary Percussive Ventilation and Conventional Chest Physiotherapy for the Treatment of Atelectasis in the Pediatric Patient. *Respiratory Care* 2002, 47 (10), 1162-1167. PMID: 12354335
- (48) Ginderdeuren, F. V.; Vandenplas, Y.; Deneyer, M.; Vanlaethem, S.; Buyl, R.; Kerckhofs, E. Effectiveness of Airway Clearance Techniques in Children Hospitalized With Acute Bronchiolitis. *Pediatric Pulmonology* 2017, 52 (2), 225-231. <https://doi.org/10.1002/ppul.23495> PMID: 27254132
- (49) Cavari, Y.; Shlomo, T. L.; Neeman, E.; Taragin, B.; Leder, M.; Yarza, S.; Lazar, I. Intrapulmonary Percussive Ventilation for Children With Bronchiolitis on Non-Invasive Ventilation Support. *Open Journal of Pediatrics and Child Health* 2022, 7 (1), 025-030. <https://dx.doi.org/10.17352/ojpch.000042>
- (50) Golan-Tripto, I.; Goldbart, A.; Akel, K.; Dizitzer, Y.; Novack, V.; Tal, A. Modified Tal

Score: Validated score for prediction of bronchiolitis severity. *Pediatric Pulmonology* 2018, 53 (6), 796 - 801. <https://doi.org/10.1002/ppul.24007> PMID: 29655288

(51) McCallum, G. B.; Morris, P. S.; Wilson, C. C.; Versteegh, L. A.; Ward, L. M.; Chatfield, M. D.; Chang, A. B. Severity scoring systems: are they internally valid, reliable and predictive of oxygen use in children with acute bronchiolitis? *Pediatric Pulmonology* 2013, 48 (8), 797 - 803. <https://doi.org/10.1002/ppul.22627> PMID: 22949369

(52) Putu Shinta Devi, N. L.; Wanda, D.; Nurhaeni, N. The Validity of the Modified Tal Score and Wang Respiratory Score Instruments in Assessing the Severity of Respiratory System Disorders in Children. *Comprehensive Child and Adolescent Nursing* 2019, 42 (sup1), 9 - 20. <https://doi.org/10.1080/24694193.2019.1577921> PMID: 31192740

(53) Duarte-Dorado, D. M.; Madero-Orostegui, D. S.; Rodriguez-Martinez, C. E.; Nino, G. Validation of a scale to assess the severity of bronchiolitis in a population of hospitalized infants. *Journal of Asthma* 2013, 50 (10), 1056 – 1061. <https://doi.org/10.3109/02770903.2013.834504> PMID: 24000783 PMCID: PMC4000565

(54) Lauwers, E.; Ides, K.; Hoorenbeeck, K. V.; Verhulst, S. The effect of intrapulmonary percussive ventilation in pediatric patients: A systematic review. *Pediatric Pulmonology* 2018, 53 (11), 1463 – 1474. <https://doi.org/10.1002/ppul.24135> PMID: 30019451