



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea in Infermieristica

**PROTOCOLLO NUTRIZIONALE
NEL PAZIENTE AFFETTO DA
ARDS IN TERAPIA INTENSIVA**

Relatore: Chiar.ma
Dott.ssa Tiziana Principi

Tesi di Laurea di:
Vagnoni Ilaria

A.A. 2018\2019

*A mia nonna Rosina e
a mio zio Domenico*

Indice

Abstract	1
Introduzione	3
Capitolo I: La Sindrome da distress respiratorio acuto	4
Fisiopatologia dell'ARDS.....	4
Criteri diagnostici	6
Trattamento	6
Capitolo II: La nutrizione artificiale nel paziente con ARDS	13
Obiettivo	21
Materiali e metodi	21
Risultati	23
Discussione	23
Conclusioni	24
Bibliografia	25
Ringraziamenti	27

Abstract

Introduzione:

L'ARDS (sindrome da distress respiratorio acuto) è una forma di insufficienza respiratoria la cui eziologia è varia, i fattori che possono provocare l'ARDS possono essere diretti ad esempio polmoniti oppure indiretti come stati settici o ustioni, che vanno poi a generare un danno alveolare diffuso che porta a formazione di essudato che richiama neutrofili e citochine pro-infiammatorie che va così a generare uno stato infiammatorio a livello polmonare che evolve infine in fibrosi. Attualmente non esiste un trattamento mirato che vada a risolvere la patologia ma, la strategia terapeutica si basa principalmente sul trattamento della patologia sottostante e ventilazione meccanica invasiva. Con la pandemia H1N1 però si è valutato l'utilizzo della postura prona in associazione alla somministrazione di miscele nutrizionali contenenti omega-3, acido γ -linoleico e antiossidanti. L'utilizzo della postura prona a causa della pressione esercitata sugli organi addominali espone però il paziente al rischio di rigurgito e di aspirazione del contenuto gastrico, per cui molto spesso per il timore di insorgenza di questa complicanza si tende ad interrompere la nutrizione a favore della pronazione perdendo i benefici correlati ad essa e aumentando il rischio di complicanze correlate all'eventuale insorgenza di uno stato malnutritivo.

Obiettivo: Verificare l'efficacia dell'implementazione di un protocollo nutrizionale nella pratica clinica nella gestione del paziente con ARDS in postura prona.

Materiali e metodi: I criteri di inclusione all'interno dello studio sono stati: presenza di ARDS severa, nutrizione attraverso sondino naso-gastrico e posizionamento in postura prona. Durante il periodo valutato sono stati 5 i pazienti candidabili allo studio, di cui uno è stato successivamente escluso. I pazienti durante il periodo di pronazione sono stati posti in anti-trendelemburg e il ristagno gastrico è stato misurato ogni 4. Dopo ogni misurazione l'infermiere a seconda del risultato ottenuto e basandosi sul protocollo poteva decidere se sospendere la nutrizione, ridurre la velocità o mantenere la velocità.

Risultati: Dei 5 pazienti un unico paziente è stato escluso per problematiche non correlate alla somministrazione della nutrizione in postura prona. Non ci sono state ulteriori complicanze.

Conclusioni: Attraverso l'implementazione di un protocollo infermieristico è possibile

somministrare la nutrizione enterale nel paziente sottoposto a postura prona.

Introduzione

La sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS), è una forma di insufficienza respiratoria acuta refrattaria all'ossigenoterapia, che negli ultimi 10 anni a causa della pandemia H1N1 si è andata sempre più diffondendo e generando forme di ARDS severa che non risponde alla semplice ventilazione meccanica invasiva, ma necessitano di trattamenti ausiliari che favoriscano l'ossigenazione come ad esempio la pronazione e l'ossigenazione extracorporea transmembrana. Nella pronazione il paziente viene posto con la superficie ventrale rivolta verso il basso mentre la superficie dorsale è rivolta verso l'alto, è un trattamento non invasivo che va a favorire il reclutamento delle aree dorsali che in particolare nel paziente con ARDS, quando posto in posizione supina sono compresse dall'aumentato peso polmonare e dello spostamento cefalico della zona addominale.

Un importante ruolo nel trattamento dell'ARDS è dato anche dal supporto nutrizionale che possiamo considerare un vero e proprio trattamento terapeutico. Le linee guida prevedono la messa a regime (nei casi dove non controindicato) della nutrizione enterale entro 24-48 ore dal ricovero, spesso però nel momento in cui si decide di porre il paziente in postura prona si tende ad interrompere la nutrizione enterale per via del rischio di rigurgito a causa della compressione dei visceri addominali e dell'alterazione della competenza dello sfintere gastro-esofageo a causa della presenza del sondino nasogastrico. Recenti studi hanno però evidenziato che la pianificata e periodica rilevazione del ristagno gastrico insieme al posizionamento del paziente anti-trendelemburg e la somministrazione di procinetici consente di somministrare la nutrizione in sicurezza.

Capitolo I

La Sindrome da distress respiratorio acuto

La sindrome da distress respiratorio acuto è una forma d'insufficienza respiratoria acuta che è causata dall'insorgenza improvvisa di un danno alveolare diffuso su base infiammatoria che comporta distruzione della membrana alveolo-capillare con conseguente compromissione degli scambi alveolari. Le condizioni che possono portare al danno alveolare sono varie, vengono suddivise in due classi: dirette o polmonari e indirette o extrapolmonari (1). Nel primo caso l'insulto agisce direttamente a livello polmonare, mentre nel secondo caso l'insulto non danneggia direttamente il parenchima polmonare ma si va instaurare una reazione infiammatoria sistemica in cui vengono rilasciate una grande quantità di citochine pro-infiammatorie che richiamano neutrofili a livello del lume alveolare, dove rilasciano enzimi e sostanze lesive (1). I principali fattori che possono causare il danno alveolare in modo diretto sono: polmoniti, aspirazione di contenuto gastrico, aspirazione di acqua dolce o salata, inalazione di gas tossici e inalazione per un lungo periodo di ossigeno iperbarico. I fattori che possono andare a causare il danno alveolare in modo indiretto sono: sepsi, trasfusioni multiple, traumi in particolare politraumi soprattutto se coinvolte le ossa lunghe e il bacino, intossicazioni da farmaci e ustioni (1).

1.1 Fisiopatologia dell'ARDS

Non ostante la grande varietà di condizioni che possono portare all'insorgenza dell'ARDS il meccanismo fisiopatologico invece è il medesimo indipendentemente dal fattore scatenante.

Il processo inizia con la distruzione delle cellule endoteliali dei capillari alveolari e dell'epitelio alveolare con conseguente aumento della permeabilità dai capillari alveolari e fessurazione delle pareti alveolari con formazione di essudato che va prima ad invadere lo spazio interstiziale andando a causare edema interstiziale e poi anche lo spazio alveolare andando a causare edema alveolare (2). L'essudato che si forma è ricco di proteine e neutrofili, in particolare i macrofagi alveolari rilasciano citochine sia pro che anti-infiammatorie che contribuiscono nell'attivazione dei neutrofili stessi che rilasciano altre sostanze che contribuiscono all'inattivazione e nella distruzione del surfactante, la cui

produzione è già compromessa a causa della distruzione dell'epitelio alveolare dove vengono meno gli pneumociti di II ordine che sono responsabili della produzione di surfactante, si vengono così a formare aree atelettasiche (2). In questa prima fase abbiamo anche l'apposizione di membrane ialine, delle membrane eosinofile e acellulari che vanno ad aderire ai dotti e alle pareti alveolari ostacolando ulteriormente gli scambi fra aria e sangue già in parte compromessi (2).

Successivamente si ha una seconda fase detta proliferativa, in questa fase i miofibroblasti e i fibroblasti producono nuova matrice e si ha la proliferazione degli pneumociti di II ordine, alcuni di questi si differenzieranno in pneumociti di I ordine e insieme andranno a ripopolare i dotti e gli spazi alveolari. Intanto continuano ad essere richiamate cellule infiammatorie causando la persistenza dello stato infiammatorio (2). Infine, abbiamo un'ultima fase che è detta della fibrosi in quanto a causa della persistenza dello stato infiammatorio e della produzione delle membrane ialine il polmone diviene completamente fibrotico (2).

Dal punto di vista clinico l'evoluzione dell'ARDS può essere suddivisa in due tempi: un primo tempo in cui si hanno tachipnea, iperventilazione, dispnea a cui poi gradualmente si aggiungono ipercapnia e ipossia refrattaria all'ossigenoterapia, e non sono o lo sono moderatamente percepibili reperti auscultatori e radiologici. E un secondo tempo in cui si ha riduzione della compliance polmonare e modificazioni dell'equilibrio acido-base in cui si va a instaurare un quadro di acidosi metabolica

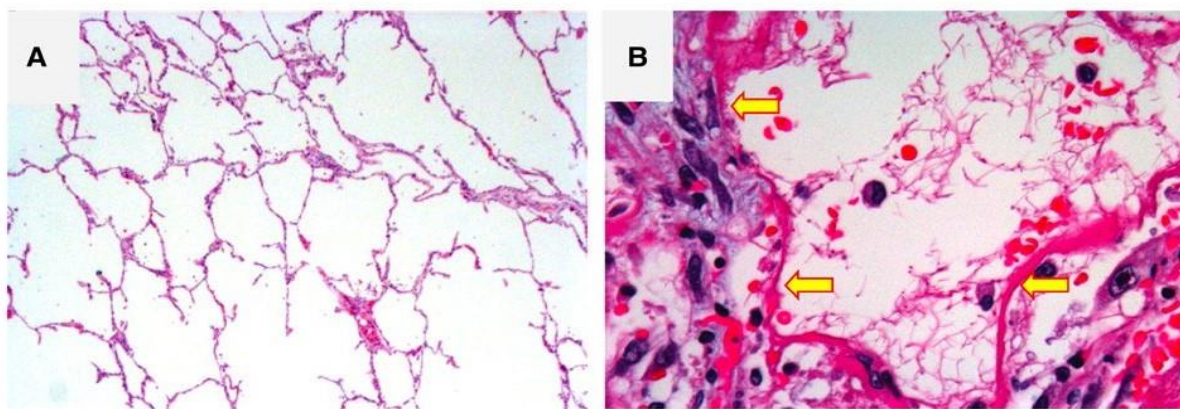


Figura I: Nell'immagine A si può osservare il parenchima polmonare di polmone sano. Nell'immagine B si può

osservare il parenchima polmonare di un paziente affetto da ARDS, è evidente la presenza di membrane ialine (indicate dalla freccia gialla) e neutrofili (formazioni circolari diffuse di colore nero).

1.2 Criteri diagnostici:

La definizione di Berlino basa la diagnosi dell'ARDS su quattro criteri clinici:

Timing: insorgenza a una settimana da un danno clinico noto o dall'insorgenza di sintomi respiratori o dal peggioramento di quest'ultimi.

Imaging toracico: presenza alla radiografia o alla TC di opacità bilaterali non completamente attribuibili a versamenti pleurici, collabimento polmonare o lobare o a noduli.

Origine dell'edema: L'insufficienza respiratoria non può essere completamente spiegata da insufficienza cardiaca o sovraccarico di liquidi.

Ossigenazione: il rapporto $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ deve essere valutato con una PEEP o con una CPAP maggiore o uguale a 5 cmH₂O. A seconda poi del valore risultante dal rapporto $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ possono essere individuati tre diversi livelli di gravità:

- Lieve: Rapporto $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ compreso tra 200 e 300 mmHg con PEEP o CPAP maggiore o uguale a 5 cmH₂O;
- Moderata: Rapporto $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ compreso tra 100 e 200 mmHg e Pressione positiva di fine espirazione superiore o uguale a 5 cmH₂O
- Grave: Rapporto $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ inferiore a 100 con PEEP maggiore o uguale a 5 cmH₂O

1.3 Trattamento:

Attualmente non esiste un trattamento mirato e specifico per la cura dell'ARDS, la strategia terapeutica si basa sul trattamento della patologia sottostante che ne ha causato l'insorgenza, sulla ventilazione meccanica che rappresenta il principale trattamento in quanto consente al polmone di effettuare gli scambi gassosi nonostante la grave compromissione (3). Tuttavia, una ventilazione meccanica troppo aggressiva può andare a danneggiare ulteriormente il polmone causando la "Ventilator-associated lung injury" (VALI) aumentando così la mortalità (3). I fattori determinanti l'insorgenza della VALI sono: alti volumi polmonari e un'elevata pressione transpolmonare a fine inspirazione (3). Per prevenire quindi l'insorgenza della VALI può essere attuata una strategia ventilatoria in cui si utilizzano bassi volumi correnti (6 ml per Kg di peso corporeo teorico) e una pressione plateau inferiore a 30 cmH₂O (4). L'utilizzo di bassi volumi correnti e diminuzione della pressione plateau oltre che prevenire la VALI ha dimostrato anche

una diminuzione dei marcatori infiammatori e un aumento dei giorni senza necessità di ventilatore e di insorgenza di insufficienze d'organo extrapolmonari (4). Tuttavia, ci sono casi in cui l'utilizzo di una sola strategia ventilatoria protettiva e il trattamento della patologia sottostante non è sufficiente per la risoluzione dell'affezione, e si rende così necessario l'utilizzo di ulteriori terapie come la pronazione e l'ossigenazione extracorporea transmembrana.

La postura prona è una manovra che consente di aumentare l'ossigenazione, migliorando lo stato ipossiémico nel 70% dei casi. Dal punto di vista fisiologico nel paziente con ARDS in posizione supina è stato dimostrato che le zone maggiormente ventilate sono le zone che sono indipendenti dalla gravità quindi principalmente le zone ventrali, così come per quanto riguarda il reclutamento alveolare che dipende da diversi fattori tra i quali (5):

- **Peso polmonare:** Nel polmone affetto da ARDS l'edema che si viene a formare è diffuso in maniera omogena all'interno del polmone, tuttavia a dispetto della omogena diffusione dell'edema non accade lo stesso per il reclutamento alveolare. Infatti, è possibile osservare un maggior reclutamento degli alveoli nelle zone non dipendenti dalla gravità ovvero si ha un maggior reclutamento degli alveoli nella zona ventrale rispetto a quelli della zona dorsale. Per cui più la patologia avanza, l'edema aumenta e fa aumentare il peso del polmone, che collassa su stesso andando a comprimere le zone dorsali e generando zone di atelettasia (5).
- **Spostamento cefalico della zona addominale:** a causa della perdita di tono dovuto alla sedazione e alla paralisi, il diaframma non fa più da contrasto agli organi addominali che inducono uno spostamento cefalico dello stesso, che va a generare un aumento della pressione pleurica dando origine a zone di atelettasia basale (5).

Mentre a differenza della ventilazione e del reclutamento alveolare che sono maggiori nelle zone gravità indipendenti, le zone maggiormente perfuse sono le zone gravità dipendenti quindi quelle regioni del polmone che presentano atelettasie generando così uno shunt fisiologico (5). Nella posizione prona invece il reclutamento alveolare è più omogeno rispetto alla posizione supina, probabilmente perché la pressione transpolmonare è anch'essa più omogeneamente distribuita (5). Per quanto riguarda la ventilazione anch'essa è maggiore nelle regioni dorsali e più omogena

all'interno del polmone rispetto alla posizione supina (5). La perfusione invece durante la pronazione è gravità indipendente e anch'essa più omogeneamente distribuita (5).

Attraverso la postura prona andiamo quindi a migliorare l'ossigenazione del sangue in quanto: aumenta il volume polmonare, avviene una redistribuzione della perfusione, vengono reclutate le aree dorsali a cui si associa una ventilazione più omogenea.



Figura II: paziente posto in posizione prona. Tratto da Nutrizione enterale continua durante la postura prona in pazienti in ventilazione invasiva.

Tuttavia, non tutti i pazienti rispondono alla pronazione, infatti possiamo identificare tre classi di pazienti (6):

- Non rispondono;
- Rispondono alla pronazione e mantengono il miglioramento una volta che vengono riposizionati in posizione supina;
- Rispondono alla pronazione ma non mantengono il miglioramento una volta che vengono riposizionati in posizione supina.

Tuttavia, attualmente non esistono strumenti adeguati a individuare i pazienti responder dai non responder e non vi sono controindicazioni specifiche o assolute, ma è sconsigliata in presenza di (6):

- Peso > 135 kg;
- Ferite addominali aperte;
- Crisi epilettiche;
- Instabilità emodinamica;
- Aritmie maligne;
- Elevata pressione intracranica, oculare o addominale;
- Arresto cardiaco recente;
- Chirurgia cardiotoracica eseguita di recente;
- Insufficienza ventricolare sinistra;
- Gravidanza nel secondo o terzo trimestre;
- Infezioni dei molli addominali o inguinali;
- Traumi multipli, fratture pelviche, fratture del viso;
- Ustioni del viso;
- Instabilità spinale;
- Paziente precedentemente pronato e che ha già mostra scarsa tolleranza;

Le principali complicanze legate alla pronazione sono: aumento delle secrezioni orali e tracheali che possono andare ad occludere le vie aeree, spostamento o rimozione del tubo endotracheale, fuoriuscita o rimozione accidentale degli accessi vascolari, aumento della pressione intraddominale, formazione di ulcere da pressione o di edema a livello del volto, formazione di ulcere da pressione sulle labbra a causa del tubo endotracheale e aumento del residuo gastrico (6). Quest'ultima complicanza è spesso causa della sospensione della nutrizione enterale che rappresenta una vera e propria terapia nel trattamento del paziente con ARDS, di conseguenza si rischia di rendere il paziente malnutrito con un aumento di morbilità e mortalità. Per evitare di sospendere la nutrizione durante le ore di pronazione è necessario utilizzare protocolli infermieristici specifici. In uno studio (7) è stata implementata un protocollo infermieristico per la gestione del ristagno gastrico nel paziente pronato con ARDS, in cui il ristagno gastrico veniva periodicamente rilevato ogni quattro ore e a seconda della quantità di ristagno rilevata l'infermiere era autonomo nella scelta della modalità di proseguimento della terapia nutrizionale: sospensione, aumento o diminuzione della velocità o proseguimento alla velocità già impostata prima della rilevazione (7). Il paziente oltre che essere pronato veniva posizionato in anti-

trendelemburg con angolazione minima di 15 gradi per prevenire il rischio di aspirazione in caso di vomito. Lo studio ha dimostrato che l'utilizzo di un protocollo per la gestione del residuo gastrico aiuta a prevenire gli eventi avversi correlati all'utilizzo della nutrizione enterale in posizione prona e che la nutrizione enterale somministrata durante la pronazione non aumenta il ristagno gastrico (7).

L'ossigenazione extracorporea a membrana (E.C.M.O). è una forma di supporto alle funzioni vitali che sfrutta la circolazione extracorporea: attraverso la cannulazione di due vene o di un'arteria e una vena il sangue fluisce all'interno di un ossigenatore per poi defluire nuovamente all'interno dell'organismo. Attraverso questa tecnica è possibile mettere a riposo i polmoni o il cuore con insufficienza severa consentendogli di recuperare dal danno subito. Possiamo distinguere due modalità di E.C.M.O.: l'E.C.M.O. veno-venosa e l'E.C.M.O. veno-arteriosa. Nell'E.C.M.O. veno-venosa viene sostenuta unicamente la funzione polmonare, il sangue viene arricchito di ossigeno e viene rimossa la CO₂ mentre, nell'E.C.M.O. veno-arteriosa viene sostenuta non solo la funzione polmonare ma anche quella cardiaca.

Il circuito E.C.M.O. è costituito da: due cannule che consentono al sangue di fluire e defluire dall'organismo, che viene drenato da una pompa centrifuga che genera un flusso continuo e non pulsatile (8). La velocità di flusso della pompa dipende da tre fattori (8):

- La velocità di rotazione
- La pressione di ingresso e uscita
- Il calibro delle cannule

Una volta che il sangue è stato drenato dall'organismo dalla pompa viene fatto defluire all'interno dell'ossigenatore. L'ossigenatore utilizzato nell'E.C.M.O. è un ossigenatore a membrana, in modo tale da cercare di riprodurre artificialmente ciò che avviene a livello della membrana alveolo-capillare. L'ossigenatore è connesso a un miscelatore che va a regolare la frazione di ossigeno rilasciata e il flusso di gas.

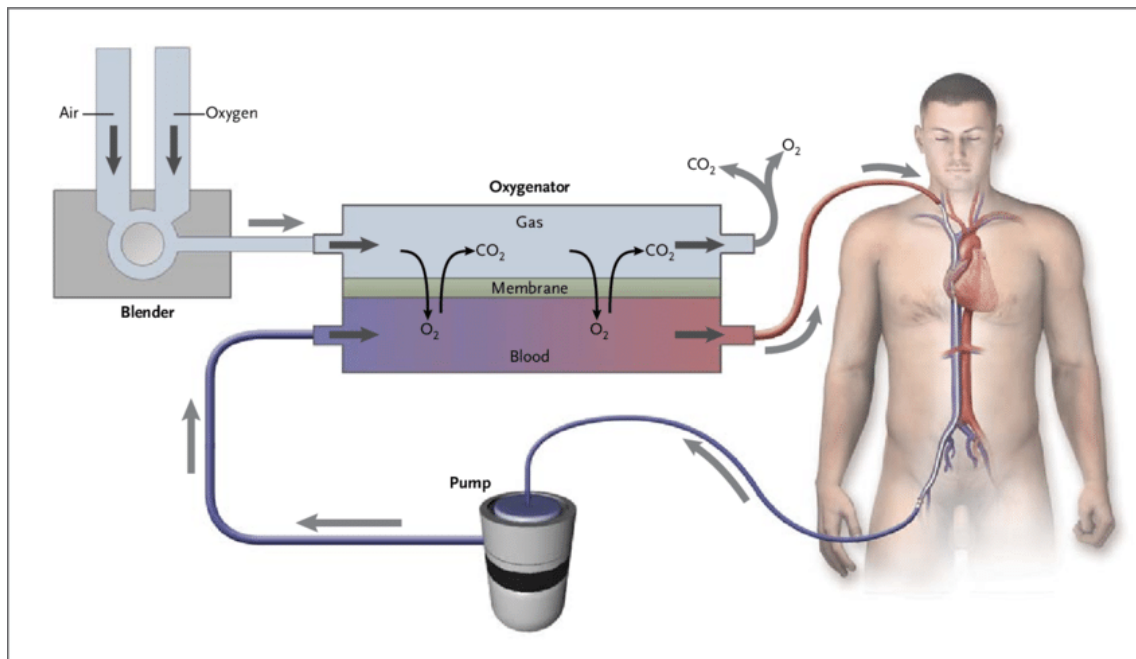


Figura III: Circuito E.C.M.O. di tipo veno-venoso. Immagine tratta da Extracorporeal membrane oxygenation for ARDS in Adult.

La principale indicazione all'utilizzo dell'E.C.M.O. riguarda tutte quelle situazioni in cui il sistema cardiorespiratorio risulta altamente insufficiente, in particolare le indicazioni per l'utilizzo dell'E.C.M.O. a sostegno della funzione polmonare sono: insufficienza respiratoria severa con grado di ipossia refrattario al trattamento medico convenzionale, che comprende la dove possibile anche l'utilizzo della postura prona (8). Non esistono controindicazioni assolute nell'utilizzo dell'E.C.M.O., tuttavia trattandosi di un trattamento con una mortalità del 50% ne viene ritenuto accettabile l'utilizzo in tutti quei casi in cui la patologia abbia una mortalità superiore all'80% (8). Nel paziente con ARDS la modalità di E.C.M.O. di riferimento è quella Venovenosa, e le indicazioni all'utilizzo dell'E.C.M.O. sono (8):

- Rapporto $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ inferiore al 50 % con $\text{FiO}_2=1$ per almeno 3 ore, nonostante l'utilizzo di una strategia ventilatoria protettiva utilizzando se la postura prona;
- Rapporto $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ inferiore all'80% con $\text{FiO}_2=1$ per almeno 6 ore nonostante l'utilizzo di una strategia ventilatoria protettiva utilizzando la postura prona;
- Acidosi respiratoria non compensata con $\text{pH} < 7.20$, associata ventilazione protettiva con utilizzo della postura prona;

Per non esistendo controindicazioni assolute nell'utilizzo dell'E.C.M.O., in questo caso bisogna

specificare che non è possibile utilizzare l'E.C.M.O. se coesiste l'impossibilità di utilizzare anticoagulanti (8). Altre controindicazioni relative sono (8):

- Lesione intracranica emorragica o potenzialmente emorragica;
- Coma a seguito di arresto cardiaco;
- ARDS in cui la ventilazione meccanica supera i 7 giorni;
- Immunosoppressione severa;
- Sindrome da insufficienza multiorgano (SOFA score > 15).

Indicazioni
Rapporto PaO ₂ /FiO ₂ (con FiO ₂ =1) con strategia ventilatoria protettiva associato a pronazione per almeno 3 ore
Rapporto PaO ₂ /FiO ₂ (con FiO ₂ =1) con strategia ventilatoria protettiva associato a pronazione per almeno 6 ore
Acidosi respiratoria non compensata con pH < 7.20 associato a strategia ventilatoria protettiva e pronazione
Controindicazioni relative
Lesione intracranica emorragica o potenzialmente emorragica
Immunosoppressione severa
Sindrome da insufficienza multiorgano
Ventilazione meccanica superiore ai 7 giorni
Coma a seguito di arresto cardiaco
Controindicazione assolute
Tutte quelle condizioni che precludono l'utilizzo di anticoagulanti

Tabella I: indicazioni e controindicazioni nell'utilizzo dell'E.C.M.O. nel paziente con ARDS.

Capitolo II

La nutrizione artificiale nel paziente con ARDS

“La nutrizione artificiale è una procedura terapeutica mediante la quale è possibile soddisfare integralmente i fabbisogni nutrizionali di pazienti altrimenti non in grado di alimentarsi sufficientemente per la via naturale” (9).

La malnutrizione nel paziente con insufficienza respiratoria rappresenta una causa di aumento di morbilità e mortalità. Infatti, sia una insufficiente introduzione di calorie sia un eccesso comportano un aumento dell'insorgenza di eventi avversi. L'introduzione di calorie inferiore al fabbisogno comporta: la diminuzione della produzione di surfactante con conseguente diminuzione della compliance polmonare e aumento del rischio di sviluppo di atelettasia, aumento del rischio di sviluppo di infezioni bronco-polmonari spesso in associazione a diminuzione dell'immunità cellulare, atrofia muscolare in particolare dei muscoli respiratori per lo più legata allo stato di ipercatabolismo (9). La condizione di ipercatabolismo è una condizione molto comune nei pazienti critici e così anche in quelli affetti da ARDS, ed è dovuta ad un aumento degli ormoni che vengono generalmente rilasciati in condizioni di stress (cortisolo, glucagone e catecolamine) e dall'aumentata liberazione di citochine pro-infiammatorie (9). Lo stato ipercatabolico se non viene compensato comporta dapprima un aumento della proteolisi dei muscoli scheletrici e poi anche della deplezione delle proteine circolanti e viscerali (9).

Un apporto calorico superiore al fabbisogno comporta invece un aumento della produzione di CO₂, che in una persona sana viene invece compensata con un aumento della ventilazione minuto per evitare un aumento della PaCO₂ (9). Tuttavia, in un soggetto sottoposto a ventilazione controllata, questo meccanismo di compenso non può essere attuato e si manifesta un aumento della PaCO₂ a cui si associano tutte le conseguenze correlate all'ipercapnia.

È indicato quindi utilizzare il supporto nutrizionale nel momento in cui si rileva uno stato di malnutrizione, di rischio di malnutrizione e/o a causa di presenza di ipercatabolismo. Lo scopo non è però unicamente quello di fornire calorie, ma è anche quello di correggere le alterazioni metaboliche, ridurre lo stato ipercatabolico e ridurre morbilità e il periodo di degenza. Prima di fornire il supporto nutrizionale è indicato effettuare una valutazione nutrizionale. Le linee guida infatti, ci suggeriscono che uno screening nutrizionale andrebbe effettuato a tutti i pazienti entro

48 ore dal ricovero per individuare pazienti malnutriti o a rischi malnutrizione (10). Nell'effettuare la valutazione nutrizionale occorre considerare la patologia di base, le patologie associate, le eventuali perdite di nutrienti, la quantità di massa muscolare scheletrica e di grasso sottocutaneo; vanno valutati parametri biochimici quali: albumina e proteine totali, transferrina, elettroliti plasmatici e urinari, glicemia, equilibrio acido-base, parametri emodinamici e parametri respiratori (frequenza respiratoria, volume corrente e volume minimo) (10) e bilancio azotato per definire il grado e la gravità dello stato catabolico:

- Normale: < 5 gr\die
- Lieve: 5-10 gr\die
- Moderato: 10-15 gr\die
- Grave: >15 gr\die

Effettuare la valutazione, prima di intraprendere il percorso terapeutico nutrizionale è fondamentale poiché consente di valutare poi l'efficacia del percorso intrapreso.

La via di somministrazione più adeguata è la via enterale in quanto rispetto alla via parenterale consente di mantenere l'integrità anatomo-funzionale della mucosa intestinale, favorisce l'assorbimento dei nutrienti, ha bassi costi ed è più sicura (11). La nutrizione per via enterale può essere somministrata attraverso: sondino naso-gastrico, sondino naso-digiunale o stomia gastrica quando si prevede la necessità di dover fornire il supporto per un periodo superiore ai 30 giorni (11).

Le controindicazioni all'uso della nutrizione enterale sono rappresentati da tutti quei casi in cui l'assorbimento dei nutrienti è compromesso o è compromesso il transito intestinale (11). Nei casi in cui la nutrizione enterale non riesca a coprire i fabbisogni nutrizionali si può integrare con la nutrizione parenterale (11).

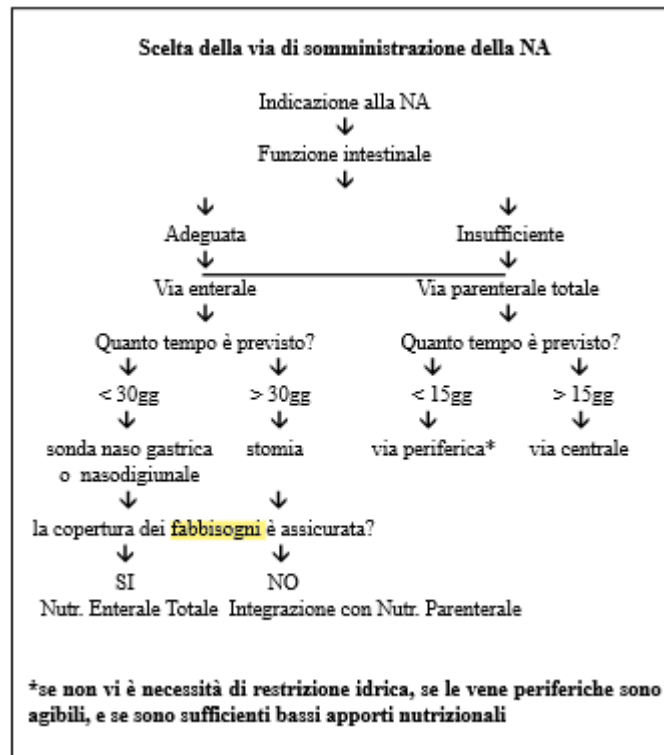


Figura IV: Algoritmo per la determinazione della via di somministrazione. Tratto da linee guida SINPE per la nutrizione artificiale ospedaliera.

Tuttavia, generalmente nel paziente con insufficienza respiratoria acuta, la via digerente non è compromessa per cui visti gli indubbi vantaggi, la via preferenziale di somministrazione è rappresentata dalla via enterale. Il fabbisogno calorico va individuato calcolando il fabbisogno calorico a riposo, che corrisponde al fabbisogno energetico basale calcolato secondo la formula di Harris-Benedict (12), che va moltiplicato per il fattore di correzione per patologia o attività fisica e otterremo il fabbisogno energetico a riposo (REE).

Formula di Harris-Benedict: calcolo del fabbisogno basale (BEE)
Uomo: $66,5 + [13,75 \times \text{peso attuale (kg)}] + [5 \times \text{altezza (cm)}] - [6,75 \times \text{età (in anni)}]$
Donna: $655 + [9,56 \times \text{peso attuale (kg)}] + [1,85 \times \text{altezza (cm)}] - [4,76 \times \text{età (in anni)}]$
Formula di Harris-Benedict: fattori di correzione per patologia o attività per il calcolo del fabbisogno a riposo
Fattori di stress (SF): <ul style="list-style-type: none"> - Malnutrito: 1 - Chirurgia elettiva: 1.10 - Chirurgia Complicata: 1.25 - Trauma o sepsi: 1.25-1.50
Fattori di attività fisica (AF): <ul style="list-style-type: none"> - Riposo: 1 - Allettato ma sveglio: 1.10 - Deambulante: 1.25-1.50

Tabella II: Formula di Hennis-Benedict per il calcolo del fabbisogno calorico a riposo (REE).

Una volta individuato il fabbisogno a riposo le calorie vanno suddivise tra i macronutrienti, per le calorie proteiche il fabbisogno deve essere pari a 0.8-1.2 gr/kg/die mentre, le calorie non proteiche, devono essere principalmente glucidiche. Nel paziente critico la quota di calorie glucidiche non deve superare i 5 gr/kg/die; quelle lipidiche devono essere invece quasi assenti con una percentuale inferiore al 15% delle calorie non proteiche, non devono per cui superare 1 gr/kg/die (12). Per prevenire la carenza di acidi grassi essenziali l'1-2% delle calorie totali deve essere coperto dall'acido gamma-linoleico mentre 0.5 % delle calorie totali deve essere coperto dal acido alfa-linoleico (12). Gli acidi grassi essenziali in particolare gli omega-3 e l'acido gamma-linoleico se associati a gli antiossidanti sono in grado di migliorare lo stato infiammatorio. L'associazione di questi tre elementi da origine a quella che viene chiamata dieta immunomodulatoria. La dieta immunomodulatoria è una strategia nutrizionale in cui si vanno ad integrare alla miscela nutrizionale sostanze che vanno a regolare la risposta del sistema immunitario. Le sostanze utilizzate sono: omega-3 quali acido eicosapentaenoico (EPA) e acido docosaesaenoico (DHA), acido gamma-linoleico (GLA) e antiossidanti. In studi preclinici, è stato

dimostrato che gli omega-3 riducono la produzione di sostanze pro-infiammatorie quali leucotrieni e prostaglandine E2 e la permeabilità della membrana alveolo-capillare (13). Mentre gli antiossidanti sono in grado di contrastare l'attività infiammatoria attraverso la rimozione dei radicali liberi infatti, nel paziente critico a casua di instaurarsi di condizioni che alterano la normale fisiologia dell'organismo, si assiste all'alterazione di diversi processi in particolare quello che riguarda l'utilizzazione dell'ossigeno. Il paziente critico spesso va incontro a quello che viene chiamato stress ossidativo. Nello stress ossidativo l'ossigeno viene convertito in specie altamente instabili chiamate radicali liberi che sono tossiche per l'organismo in quanto altamente reattive. I radicali liberi danno origine a diverse reazioni biochimiche, che per lo più influenzano l'attività enzimatica e l'attività delle membrane cellulari e che comportano l'insorgenza di alterazioni a livello del DNA e la modificazione della struttura delle proteine e dei lipidi. A livello polmonare la principale fonte di radicali liberi sono i neutrofili, gli eosinofili, i leucociti e differenti tipi di regolatori enzimatici, per cui il livello di mediatori dell'infiammazione vanno a determinare il livello della risposta infiammatoria. Ad esempio i neutrofili, che sappiamo essere presenti in grandi quantità nell'ARDS, sono responsabili della produzione di grandi quantità di perossido di ossigeno andando così ad aumentare l'infiammazione tissutale. L'attività dei radicali liberi può però essere contrastata dagli antiossidanti ovvero sono sostanze che hanno il ruolo di inibire o ridurre il danno ossidativo. Il nostro organismo produce naturalmente sostanze con azione antiossidante, tuttavia è stata valutata l'attività di molte sostanze biologicamente attive che riescono a ridurre o bloccare la produzione dei radicali liberi. Ad esempio, l'acido eicosapentaenoico, ha come effetto quello di inibire l'attività dei radicali liberi. Altri studi hanno dimostrato come la somministrazione di corticosteroidi per lunghi periodi (1-2 mg/kg/die) abbia effetti positivi nella riduzione dell'infiammazione in particolare, il metilprednisolone, ha come effetto quello di attivare gli antiossidanti presenti nel tessuto polmonare (14).

La glutammina, amminocido prodotto naturalmente dall'organismo, ha come effetto quello di regolare i percorsi di difesa dell'organismo e di prevenire il danno d'organo causato dai radicali liberi, anche l'acido ascorbico ha noti effetti antiossidanti in particolare andando a ridurre la produzione di radicali liberi (14).

Acido Eicosapentaenoico	Inibizione dell'attività dei radicali liberi
Metilprendisolone	Attivazione degli antiossidanti presenti nel tessuto polmonare
Glutammina	Prevenzione del danno d'organo causato dai radicali liberi
Acido Ascorbico	Riduzione della produzione dei radicali liberi

Tabella III: Riassunto dei principali antiossidanti e della loro attività nei confronti dei radicali liberi.

Tuttavia, mentre studi svolti in passato dimostravano l'effetto positivo dell'integrazione di omega-3, GLA e antiossidanti, studi più recenti hanno dimostrato il contrario. Un trial clinico randomizzato (15) svolto in doppio cieco tra il 2008-2009, composto da un campione di 272 pazienti adulti che avevano sviluppato ALI (acute lung injury) è stato suddiviso in due gruppi. Ad un gruppo è stato somministrato due volte al giorno un bolo da 120 ml contenente omega-3 (EPA,DHA), GLA e antiossidanti mentre, al gruppo controllo, è stato somministrato due volte al giorno un bolo placebo, il principale end-point erano 28- giorni senza ventilatore mentre gli end-points secondari erano: mortalità a 60 giorni prima della dimissione dall'ospedale senza ventilazione assistita (i pazienti vivi al sessantesimo giorno in ospedale sono stati considerati sopravvissuti), giorni fuori dalla terapia intensiva e giorni senza insufficienza d'organo. Da questo studio è emerso che i pazienti che ricevevano l'integrazione di omega-3, GLA e antiossidanti avevano un numero minore di giorni senza ventilatore, un minor numero di giorni fuori dalla terapia intensiva e senza insufficienza d'organo, mentre mostravano un aumento della mortalità prima della dimissione.

Outcome	Mean (SD)		Difference (95% CI)	P Value
	n-3 (n = 143)	Control (n = 129)		
Ventilator-free days from day 1 to day 28	14.0 (11.1)	17.2 (10.2)	-3.2 (-5.8 to -0.7)	.02
Death before discharge home, % (95% CI)				
Unadjusted	26.6 (19.3-33.8)	16.3 (9.9-22.7)	10.3 (0.7 to 19.9)	.054
Adjusted for differences in baseline covariates	25.1 (9.2-41.0)	17.6 (3.3-31.9)	7.5 (-3.1 to 18.1)	.11
No. of days not spent in an intensive care unit from day 1 to day 28	14.0 (10.5)	16.7 (9.5)	-2.7 (-5.1 to -0.3)	.04
No. of days without failure of circulatory, coagulation, hepatic, or renal organs from day 1 to day 28	12.3 (11.1)	15.5 (11.4)	-3.2 (-5.9 to -0.5)	.02

^aPatients discharged from the hospital alive before 60 days are considered alive for all-cause 60-day hospital mortality. Mortality was adjusted for age, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation III score, plateau pressure, missing plateau pressure, number of organ failures, and the alveolar-arterial difference in PaO₂.

Tabella IV: risultati degli end-points principale e secondario dell'articolo sopra esposto.

Le conclusioni di questo articolo sono che la supplementazione di omega-3, GLA e antiossidanti non apportano benefici anzi in alcuni casi può essere perfino dannosa.

I risultati di questo studio sono concordi con i risultati di due revisioni di letteratura successive ad esso. La prima delle due revisioni, risale al 2015 e prende in considerazione sei studi (13), compreso quello descritto sopra. I criteri di inclusione erano: pazienti affetti da ALI\ARDS, utilizzo di nutrizione enterale e dovevano essere trial clinici randomizzati mentre i criteri di esclusione erano mancanza di informazioni riguardo 28 giorni senza ventilatore, giorni al di fuori della terapia intensiva e mortalità. Le conclusioni di questa revisione della letteratura sono che la dieta immunomodulatoria non apporta benefici anzi può essere potenzialmente dannosa, ma nei pazienti ad alto rischio di mortalità potrebbe avere effetti benefici (13).

La seconda revisione del 2019 comprende sei studi e dai risultati emerge che la nutrizione immunomodulatoria non può essere consigliata nei pazienti critici per via di mancanza di evidenze scientifiche adeguate, tuttavia nei pazienti con ARDS potrebbe apportare benefici sulla mortalità (16).

Nel calcolo dei fabbisogni, non si possono escludere gli oligoelementi ed in particolare le vitamine. Esse sono composti essenziali (non sono prodotte dall'organismo e devono essere introdotte necessariamente con l'alimentazione per soddisfare i fabbisogni giornalieri) privi di funzione strutturale o energetica ma intervengono nelle reazioni metaboliche come coenzimi o cofattori, oltre a essere parte di componenti subcellulari e del sistema di protezione contro i radicali liberi. La maggior parte dei pazienti critici presenta però bassi livelli di vitamina C e D. In uno studio (17) è stato valutato la quantità di vitamina C circolante e urinaria nei pazienti all'ingresso dell'ICU e rivalutata a 12, 24, 48, 72 e 96 ore. Il 68% presentava una situazione di ipovitaminosi mentre il 32% presentava una situazione di deficit di vitamina C (17). Nelle misurazioni successive la concentrazione di vitamina C rilevata è stata sempre inferiore a quelle predetta nonostante tutti i pazienti fossero alimentati con nutrizione enterale, parenterale o in combinazioni(17). I motivi di questo riscontro sono diversi principalmente(17) :

- Disfunzioni gastrointestinali (rallentamento dell'transito intestinale, ipoperfusione gastrica,ecc...) che portano a una diminuzione dell'assorbimento;
- Emodiluzione dovuta alla fluid resuscitation;
- Deplezione dovuta a dialisi;

- Aumento dell'escrezione urinaria a dovuta a iperfiltrazione glomerulare e/o riassorbimento tubulare alterato.

Si può concludere per cui che la quantità di vitamina C assunta con la nutrizione sia essa enterale, parenterale o in combinazione, non è sufficiente per coprire i fabbisogni di questo tipo di paziente che necessiterebbe di all'incirca 2\3 gr\die (17). Anche la via di somministrazione assume importanza, infatti l'assorbimento per via orale ha un limite dovuto alla saturazione dei trasportatori intestinali per cui sarebbe ideale la somministrazione per via endovenosa (17).

Oltre alla vitamina C, particolare importanza è assunta anche dalla vitamina D. La vitamina D infatti mostra potere anti-infiammatorio e immunomodulatore andandoci a ostacolare la differenziazione delle cellule immunitarie, ridurre l'attività dei linfociti, limitare le interazioni dei macrofagi e dei monociti e migliora l'attività dell'immunità aspecifica (18). È stato osservato che in pazienti con patologie infiammatorie severe e che mostravano alti livelli di 25(OH)D (metabolita della vitamina D) o che ricevevano supplementi di vitamina D, presentavano una riduzione della proteina C reattiva, della velocità di eritrosedimentazione e delle citochine pro-infiammatorie, è stato dimostrato che nei pazienti con ipovitaminosi si ha una maggior mortalità rispetto ai pazienti con livelli di 25(OH)D nei range della normalità (18).

Una recente revisione di letteratura riguardo la gestione del paziente affetto da ARDS severa e relativa alla fattibilità della somministrazione della nutrizione enterale durante pronazione dei pazienti adulti con via aerea artificiale in terapia intensiva evidenzia come la nutrizione enterale durante questo tipo di posizione sia un problema concreto.

Le linee guida internazionali prevedono, dove non controindicato, una messa a regime della nutrizione enterale entro 24-48 ore come in tutti i pazienti critici dopo il ricovero in terapia intensiva. Molto importante è comunque monitorare l'intolleranza alla somministrazione di nutrizione enterale in posizione prona, per la compressione diretta dei visceri e il rischio di rigurgito (la stessa presenza del sondino gastrico altera la competenza dello sfintere esofageo inferiore), e o vomito con il rischio di conseguente inalazione.

Gli esperti consigliano di gestire quest'ultima evenienza mantenendo il posizionamento del letto in anti-trendelemburg e usando farmaci procinetici.

Obiettivo:

Obiettivo di questo studio è quello di verificare l'efficacia di uno protocollo infermieristico nella gestione della nutrizione enterale nel paziente con ARDS sottoposto a postura prona.

Materiali e metodi:

Lo studio effettuato è uno studio di tipo osservazionale retrospettivo, è stato condotto presso la terapia intensiva dell'ospedale "Madonna del soccorso" includendo tutti i pazienti con ARDS sottoposti a postura prona nel periodo compreso tra il 1\01\2019 al 10\10\2019. I pazienti con ARDS candidabili allo studio nel periodo di tempo considerato sono stati 5, di questi un unico paziente è stato escluso.

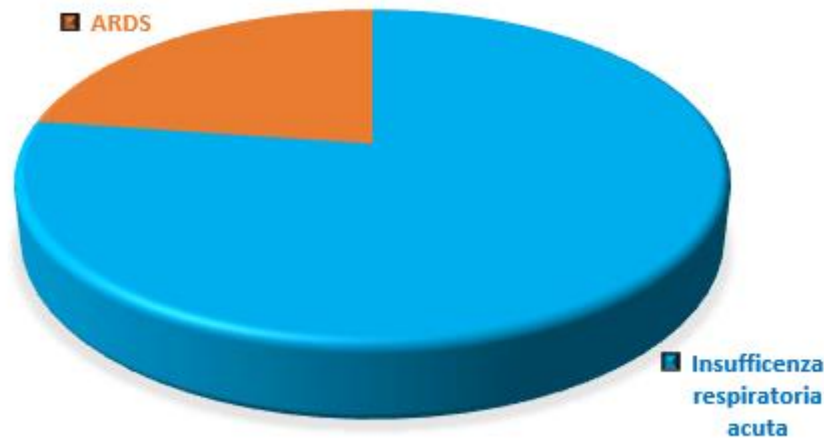


Grafico I: pazienti ricoverati con insufficienza respiratoria nel periodo 01\01\2019- 01\10\2019 nella TI dell'ospedale "madonna del soccorso" di San Benedetto del Tronto.

Nei restanti 4 pazienti la nutrizione è stata somministrata per via enterale attraverso sondino naso-gastrico in maniera continua. L'outcome principale preso in considerazione è stato il ristagno gastrico, che è stato misurato almeno ogni 4 ore, sia che il paziente fosse in posizione prona sia che fosse in posizione supina. Quando il paziente si trovava in posizione prona il letto è veniva posizionato in anti-trendelemburg con angolazione di almeno 15 gradi. L'utilizzo di questo tipo di posizione consente di aumentare in maniera graduale la velocità di somministrazione della NE senza aumentare il rischio di vomito, soprattutto se a questo tipo di posizionamento viene associata la somministrazione di farmaci procinetici.

L'infermiere dopo ogni valutazione del ristagno gastrico è stato autonomo nella decisione di

continuare con la nutrizione enterale o sospenderla. Tuttavia, la sospensione della nutrizione non è avvenuta mai in maniera immediata, ma prima è stata progressivamente diminuita la velocità di infusione. Le velocità infusionali possibili sono state 21 ml/h, 42 ml/h, 63 ml/h e 84 ml/h, per cui, quando nella valutazione del ristagno si è riscontrato un valore maggiore a 300 ml, si è proceduto tornando alla velocità infusionale precedente ed effettuando una nuova valutazione a due ore, se il ristagno gastrico fosse stato nuovamente superiore a 300 ml, si sarebbe proceduto diminuendo ulteriormente la velocità infusionale e somministrando 10 mg di metoclopramide. Una nuova valutazione del ristagno veniva effettuata a due ore, in cui se veniva nuovamente riscontrato un ristagno superiore a 300 ml, la nutrizione veniva sospesa definitivamente e il sondino nasogastrico impostato a caduta.

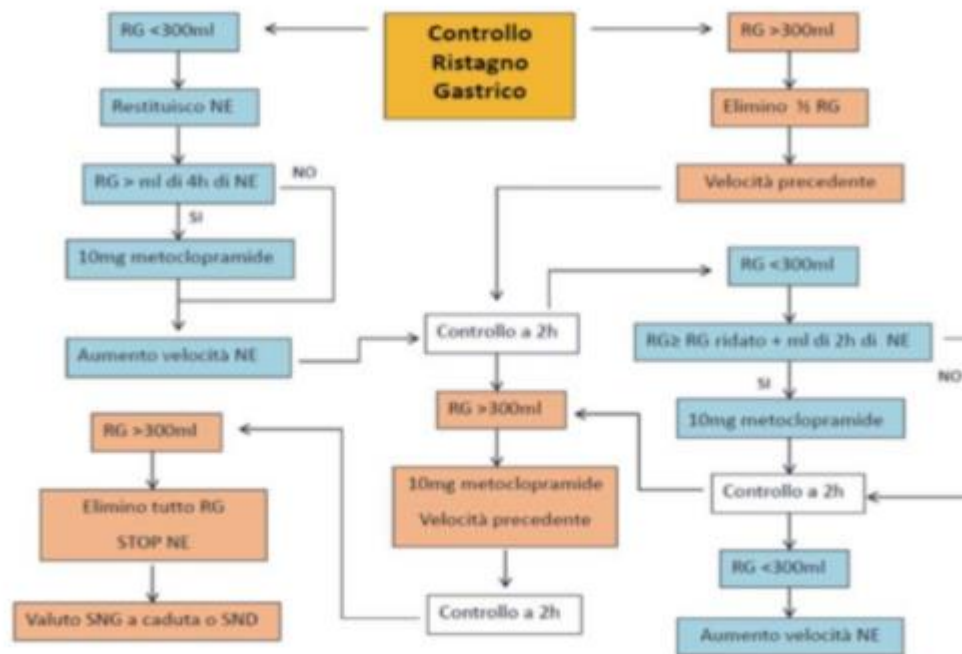


Figura V: Flow-chart utilizzata nella presa di decisioni nella gestione della nutrizione enterale nel paziente posto in postura prona . Tratto da Nutrizione enterale continua durante la postura prona in pazienti in ventilazione invasiva.

La miscela nutrizionale utilizzata è stata OXEPA, contenente Acido Eicosapentaenoico (EPA), acido gamma-linoleico (GLA) e antiossidanti. Questo tipo di componenti hanno la facoltà di modulare la risposta del sistema immunitario andando a ridurre lo stato infiammatorio, in particolar modo nei pazienti con ARDS a elevato rischio di mortalità.

Risultati:

Cinque pazienti sono stati inclusi nello studio, solo uno dei cinque è stato escluso per via della comparsa di distensione addominale, dovuta ad occlusione intestinale. Ma è escludibile l'ipotesi che sia stata dovuta alla nutrizione enterale nel mentre il paziente era in posizione prona in quanto il paziente non era mai stato pronato per cui si è sospesa la nutrizione enterale e passati alla nutrizione parenterale. Mentre gli altri quattro pazienti sono stati sottoposti a pronazione per almeno 16 ore al giorno. In tutti i pazienti la velocità di infusione è stata di 84 ml/h, per cui la massima velocità infusoria in quanto in nessuno di essi si è mai registrato un ristagno gastrico superiore ai 300 ml né in posizione prona né in posizione supina. Non vi sono state complicanze quali: vomito, dislocazione del sondino o necessità di sostituzione di quest'ultimo, diarrea o distensione addominale.

Discussione:

Attualmente la nutrizione enterale associata alla pronazione e ad una modalità di ventilatoria protettiva rappresentano per il paziente affetto da ARDS una strategia terapeutica incisiva che consente di ridurre mortalità e morbilità e di ricorrere all'E.C.M.O. solo in casi selezionati.

Non ostante la provata efficacia della modalità di trattamento sopra descritto, rappresenta un fattore critico il dover somministrare la terapia nutrizionale in posizione prona, per via del concreto rischio di vomito che se aspirato dal paziente andrebbe a peggiorare una situazione di per sé già molto critica. Si può per cui intuire dai risultati ottenuti l'importanza di implementare nella pratica clinica un protocollo per il controllo del ristagno gastrico al fine di intercettare eventuali situazioni di malassorbimento in anticipo e prevenire la comparsa di complicanze.

Dalla letteratura non si evidenziano controindicazioni al mantenimento della nutrizione enterale durante la pronazione e come dimostra la tabella le differenze non sono significative .

	globale n=656	Supino n=408	prono n=248	P
	Media \pm DS	Media \pm DS	Media \pm DS	
velocità dieta enterale (ml/h)	63.33 \pm 18.48	62.09 \pm 18.92	66.2 \pm 16.53	0.216
enterale sospesa, n (%)	52 (7.90%)	n=28 (6.80%)	n=23 (9.20%)	0.34
RG in ml	24.38 \pm 54.15	20.62 \pm 18.92	23.62 \pm 50.02	0.73
RG mediana (Q1-Q3)	0 (0-30)	0 (0-30)	0 (0-30)	1.000
RG in mml	N (%)	N (%)	N (%)	
0	356 (54.3)	217 (53.2)	139 (56.0)	0.56
1-50	133 (20.3)	94 (23.0)	39 (15.7)	0.08
51-100	57 (8.7)	42 (10.3)	15 (6.0)	0.15
101-150	38 (5.8)	27 (6.6)	11 (4.4)	0.38
151-200	10 (1.5)	9 (2.2)	1 (0.4)	0.21
201-250	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0.62
251-300	2 (0.3)	2 (0.5)	0	0.48
>300	4 (0.6)	2 (0.4)	2 (0.8)	0.65
500	1 (0.1)	1 (0.2)	0	<0.001
SNG chiuso	53 (8.4)	12 (4.4)	41 (16.5)	0.56

RG: Ristagno gastrico, SNG: sondino naso gastrico

Tabella V.: Differenze nel ristagno gastrico tra posizione prona e posizione supina

Conclusioni:

In una recente revisione della letteratura sulla gestione della nutrizione enterale durante postura prona, sono riscontrabili risultati e indicazioni simili a quelli emersi nel nostro studio osservazionale presso la Rianimazione di San Benedetto del Tronto. Nelle varie revisioni, non emergono differenze clinicamente rilevanti nella presenza di ristagno gastrico che, anche quando statisticamente significativo, non ostacola in alcun modo il proseguimento della nutrizione enterale nelle due posizioni. Possiamo asservire quindi che attraverso un protocollo infermieristico per la gestione della nutrizione enterale che si focalizza sul controllo del ristagno gastrico con un timing definito e in maniera pianficata è possibile somministrare in sicurezza la nutrizione per via enterale durante i periodi di pronazione. La collaborazione in equipe tra medico rianimatore e infermiere di terapia intensiva è fondamentale per la gestione di pazienti critici e l'applicazione di metodiche sempre piu' complesse e impegnative.

Bibliografia:

1. M.Moss and Thompson B.T.; Definitions and clinical risk factors. In: Choi A.M.K. ed, Acute Respiratory Distress Syndrome. Seconda edizione. New York: Informa Healthcare U.S.A. Inc, 2010. 1-16.
2. Kobiz L. and Sholl L.; Pulmonary Pathology of ARDS: Diffuse Alveolar Damage. In: Choi A.M.K. ed., Acute Respiratory Distress Syndrome. Seconda edizione. New York: Informa Healthcare U.S.A. Inc, 2010. 46-58.
3. Ragaller M. and Richter T.; Acute Lung Injury and Acute Respiratory Distress Syndrome; J Emerg Trauma Shock, 2010. 3(1):43-51.
4. Maggiore S.M., Pennisi M.A., Nestorini R, Antonelli M.; Gestione Ventilatoria del paziente con ARDS. In: Antonelli M., Conti G., Ranieri V.M., Ventilazione meccanica invasiva e non invasiva. Dalla fisiologia alla clinica. Milano: Elsevier,2012. 158-163.
5. Pelosi P., Brazzi L.,Gattinoni L., Prone position in acute respiratory distress syndrome; European Respiratory Journal, 2002; 20:1017-1028.
6. Messerole E. et al; The pragmatics of pron positioning; ARJCCM, 2002; 165(10).
7. Lucchini A. et al; Nutrizione enterale continua durante la postura prona in pazienti in ventilazione invasiva; Assist Inferm Ric, 2017; 36:76-83.
8. Richard C. et al; Extracorporeal life support for patients with acute respiratory distress syndrome: report of a Consensus Conference; Ann Intensive Care, 2014; 4:15.
9. Laaban J.P.; Nutrizione artificiale ed insufficienza respiratoria acuta. In: Francois G, Nutrizione artificiale dell'adulto in rianimazione. Milano: Elsevier,1992. 149-156.
10. Società italiana di nutrizione e metabolismo; Valutazione nutrizionale;Rivista italiana di nutrizione parenterale e enterale,2002; S9-S11.
11. Società italiana di nutrizione e metabolismo;Vie di somministrazione della nutrizione artificiale;Rivista italiana di nutrizione parenterale e enterale,2002; S17-S22.
12. Società italiana di nutrizione e metabolismo; Fabbisogni;Rivista italiana di nutrizione parenterale e enterale,2002; S12-S16;
13. Li C. et al; Enteral immunomodulatory diet (Omega-3 fatty acid, γ -linoleic acid and Antioxidant supplementation) for Acute Lung Injury and acute respiratory distress syndrome: An update systematic review and Meta-Analysis; Nutrients, 2015; 7: 5572-

5575.

14. Bedrag O.H. et al; Oxidative stress in severe pulmonary trauma in critical ill patients. Antioxidant therapy in patients with multiple trauma — a review; *Anaesthesiology Intensive Therapy*, 2015; 47(4): 351-359.
15. Rice T.W.; Enteral Omega-3 Fatty Acid, γ -Linolenic Acid, and Antioxidant Supplementation in Acute Lung Injury; *JAMA*, 2011; 306 (14): 1574-1581.
16. Koekkoek K. et al; Current evidence on w-3 fatty acid in enteral nutrition in critical ill patient: A systemic review and meta-analysis; *Nutrition*, 2019; 59:56-68.
17. Carr A.C. et al; Hypovitaminosis C and vitamin C deficiency in critically ill patients despite recommended enteral and parenteral intakes; *Critical care*, 2017; 21:300

18. Arnson Y. et Al; Vitamin D deficiency is associated with poor outcomes and increased mortality in severely ill patients; *Q J Med*, 2012; 105: 633-639.
19. Venkatram S. et al; Vitamin D deficiency is associated with mortality in the medical intensive care unit; *Critical Care*, 2015; 15:R292.
20. Van der Voor P.HJ. et al; Enteral feeding in the critically ill: comparison between the supine and prone positions A prospective crossover study in mechanically ventilated patients; *Critical Care*, 2001; 5:216-220.

Ringraziamenti :

In queste ultime righe vorrei spendere qualche parola per ringraziare chi in questi tre anni in un modo o nell'altro mi ha supportato (ma anche sopportato) giorno dopo giorno,e tutti coloro con cui ho condiviso questo percorso e lo hanno reso speciale. In particolare vorrei ringraziare la mia famiglia che mi ha permesso di realizzare tutto questo,avete accettato incondizionatamente tutte le mie scelte anche quando non si sono rivelate poi così brillanti, non mi avete abbandonato anche quando con alcuni miei comportamenti ho rischiato di allontanarvi. Mi avete dato coraggio e mi avete aiutato a superare le mie paure Spero che raggiungendo questo traguardo vi abbia reso almeno un piccola parte di tutto quello che mi avete donato e continuate a donarmi ogni giorno.

Ringrazio mia nonna Alida perché per me sei il mio porto sicuro, sei le braccia in cui cerco conforto quando ho il mondo contro, perché in due parole sei l'amore nonostante tutto.

Ringrazio mia nonna Rosina che in questo anno mi ha lasciato, avrei voluto fosse qui con me a condividere questo importante traguardo, so che sarebbe stata molto più fiera. Ti ringrazio perché anche se fisicamente non sei più con me so che mi sei sempre accanto per donarmi forza e determinazione ed affrontare ogni passo della vita aiutandomi a superare tutte le difficoltà come hai sempre fatto.

Vorrei poi ringraziare il mio ragazzo Mirko perché forse più di tutti gli altri ha dovuto sopportare i miei turbamenti, i momenti di inquietudine e di smarrimento. Mi hai teso la mano e mi hai aiutato a risalire dal fondo quando neanche io avrei mai creduto di farcela.

Ringrazio Selene e Vanesse, le mie compagne di viaggio fidate senza di voi con me, fianco a fianco sarebbe stato tutto più arduo e insopportabile. In particolare ringrazio Selene (tra le infinite cose per cui dovrei ringraziarla) per i preziosi consigli che mi ha dispensato in questi tre anni, sei stata per me molto più che un'amica, invece a Vanessa vorrei dire che è riuscita a colorare ogni giornata anche la più tediosa, e per questo la ringrazio perché è riuscita a tirarci fuori un sorriso anche quando sorridere è l'ultima cosa che avremmo fatto e che spesso che anche tu avresti fatto, sei una persona speciale.

Vorrei quindi dirvi che vi voglio bene, porto nel cuore ogni momento che abbiamo condiviso, ogni sorriso, e tutti i sacrifici che insieme abbiamo fatto per realizzare questo sogno. Sono certa di chi siamo e so che non ci separeremo anche se le strade che prenderemo ci divideranno.

Ringrazio la mia relatrice, la Prof.ssa Tiziana Principi per il sostegno fornito durante questi mesi

per la realizzazione della tesi e soprattutto, per la passione che ci ha trasmesso facendomi innamorare di questo mondo.

Infine ringrazio tutti coloro che hanno preso parte a questo percorso e che in maniera indelebile, sono riusciti a sostenermi e ad alleggerire questo viaggio (ringrazio anche Noemi per avermi aiutato a mettere su carta quest'ultimo pensiero in particolare).