

Il paziente critico e il weaning dalla ventilazione

The critical patient and weaning from ventilation

Piero Ceriana¹, Veronica Rossi², Guido Vaghegini^{3,4}

¹ UOC Pneumologia Riabilitativa, Istituti Clinici Scientifici Maugeri, Pavia, IRCCS di Pavia;

² UOC Pneumologia, Fondazione IRCCS Ca' Granda-Ospedale Maggiore Policlinico, Milano;

³ Dipartimento delle Specialità Mediche, Percorso di Cura dell'Insufficienza Respiratoria,

Azienda USL Toscana Nordovest, Volterra (PI); ⁴ Fondazione Volterra Ricerche ONLUS, Volterra (PI)

Riassunto

La riabilitazione nel paziente critico, in terapia intensiva (UTI) o terapia intensiva intermedia respiratoria (UTIIR), riveste un ruolo chiave, in quanto, se applicata correttamente e in modo personalizzato, è in grado di far regredire le conseguenze dell'allettamento prolungato, evitando pertanto le riospedalizzazioni, riducendo la mortalità e migliorando l'*outcome* a lungo termine, con il recupero fisico e psicologico. La mobilitazione precoce e lo svezzamento dalla ventilazione artificiale costituiscono i due principali interventi riabilitativi nel paziente critico, e dovrebbero essere iniziati il più precocemente possibile.

Parole chiave: mobilitazione precoce, svezzamento, ventilazione meccanica, allettamento

Summary

Rehabilitation in critically ill patients, in the intensive care unit (ICU) or intermediate respiratory intensive care units, plays a key role, since if applied correctly and in a personalized fashion, is able to reverse the consequences of prolonged bed rest, thus avoiding re-hospitalization, reducing mortality, and improving the long-term outcomes, together with physical and psychological recovery. Early mobilization and weaning from artificial ventilation are the two main rehabilitation interventions in critically ill patients, and should be started as early as possible.

Key words: early mobilization, weaning, mechanical ventilation, bed rest

Definizione

I progressi nelle moderne cure intensive, l'introduzione di nuovi farmaci e la diffusione di nuove tecniche di ventilazione hanno contribuito a migliorare la sopravvivenza dei pazienti critici negli ultimi decenni. Ciò ha focalizzato l'attenzione su quelle che sono le complicanze e possibili sequele di una degenza, soprattutto se prolungata, in terapia intensiva (UTI) o terapia intensiva intermedia respiratoria (UTIIR). Molti pazienti, infatti, soprattutto quelli trattati con ventilazione artificiale invasiva prolungata, presentano un elevato rischio di ri-ospedalizzazione e di mortalità dopo la dimissione¹. Inoltre, molti di questi "sopravvissuti" riportano disabilità fisica e ridotta qualità di vita anche a distanza di anni dopo l'evento acuto, con deficit della forza muscolare, decadimento cognitivo e disturbo post-traumatico da stress^{2,3}. La riabilitazione del paziente critico gioca un ruolo chiave nell'*outcome*, ed è un intervento personalizzato e complesso, volto a liberare il paziente dal ventilatore e promuovere il recupero della sua autonomia attraverso la sospensione della sedazione e la precoce mobilitazione.

Come citare questo articolo: Ceriana P, Rossi V, Vaghegini G. "Raccomandazioni Italiane sulla Pneumologia Riabilitativa. Evidenze scientifiche e messaggi clinico-pratici". Documento AIPO-ITS/ARIR. Capitolo 12. Il paziente critico e il weaning dalla ventilazione. Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio 2022;37(Suppl. 1):S36-S41. <https://doi.org/10.36166/2531-4920-suppl.1-37-2022-12>

© Copyright by Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri – Italian Thoracic Society (AIPO – ITS)



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

Caratteristiche cliniche e fisiopatologiche

Le conseguenze dell'allettamento prolungato sono ben note e comprendono: disfunzione muscolo-scheletrica, aumento del rischio tromboembolico, resistenza insulinica, lesioni cutanee da compressione, atelettasie e ristagno di secrezioni nelle vie aeree⁴. Il prolungato stato critico e la persistente necessità di ventilazione meccanica amplificano queste alterazioni causate dalla patologia sottostante, dalle comorbilità e dallo stato di infiammazione sistemica e ipercatabolismo. Ciò determina la cosiddetta sindrome da malattia critica cronica (*Chronic Critical Illness – CCI*), che colpisce circa la metà dei pazienti con malattia critica, si associa a perdita della massa magra, neuropatia, alterazioni ormonali, ed elevata incidenza di delirio, lesioni cutanee da compressione e infezioni da germi multiresistenti (MDR)⁵. Il depauperamento della massa muscolare insorge precocemente dopo il ricovero in UTI-UTIIR e prosegue rapidamente, ed entro i primi dieci giorni di degenza la muscolatura degli arti inferiori può presentare una riduzione fino al 20%⁶. Il diaframma può andare incontro a un processo di atrofia anche più intenso e rapido, come effetto della sepsi e delle modalità di ventilazione artificiale che sopprimono l'attività contrattile spontanea⁷. Questo processo di indebolimento muscolare generalizzato che colpisce la muscolatura periferica e respiratoria, viene chiamato *Intensive Care Unit Acquired Weakness* (ICUAW)⁸. Essa comprende un ampio spettro di condizioni definite "*critical illness*" *myopathy* (CIM), *polyneuropathy* (CIP) o *neuromyopathy* (CINM) a seconda della prevalente disfunzione muscolare o dei nervi periferici, o della coesistenza di entrambi. Può essere presente in circa l'80% dei pazienti, a seconda dei test diagnostici utilizzati e della fase di malattia critica in cui viene ricercata, ed è spesso responsabile della debolezza muscolare protratta, della disabilità persistente e della difficoltà nello svezzamento dalla ventilazione artificiale^{9,10}. Per ridurre queste complicanze, devono essere applicate, ove possibile, strategie di ventilazione protettive, e i pazienti dovrebbero essere svezzati dalla ventilazione meccanica non appena le condizioni cliniche che hanno condotto alla insufficienza respiratoria sono sufficientemente migliorate. Le principali cause di difficoltoso svezzamento dalla ventilazione meccanica, rappresentate dalla debolezza dei muscoli respiratori e dall'insufficienza cardiaca, si accompagnano spesso alle difficoltà nella *clearance* delle secrezioni e alla ostruzione delle vie aeree superiori, che rappresentano i principali ostacoli alla estubazione. I pazienti che necessitano di ventilazione meccanica invasiva per tempi prolungati vengono spesso sottoposti a tracheostomia, una moda-

lità di intubazione che offre notevoli vantaggi rispetto alla intubazione translaringea, primo fra tutti la riduzione della resistenza delle vie aeree, che facilita di per sé lo svezzamento dalla ventilazione meccanica. La tracheostomia può inoltre ridurre le complicanze infettive, e consentire la nutrizione orale, nonché la fonazione. Considerato il miglior comfort per il paziente, la sicurezza e il minore traumatismo, viene spesso praticata per prevenire le complicanze della intubazione translaringea prolungata, e può essere mantenuta in sede anche per tempi molto prolungati⁹.

Mobilizzazione e riabilitazione precoce del paziente critico

Per lungo tempo il trattamento riabilitativo del paziente critico ha subito il retaggio culturale di un paradigma conservativo che lo considerava non sicuro e quindi da posticipare alla fase successiva alla dimissione dalla UTI. Questa visione era supportata dalla ipotesi che ridurre il consumo di ossigeno nel distretto muscolare determinasse una maggiore disponibilità per i parenchimi "nobili" e per facilitare i processi riparativi. Il ridotto fabbisogno ventilatorio avrebbe comportato minori volumi di ventilazione e frazioni ispirate di ossigeno, riducendo il danno polmonare e la tossicità da ossigeno, mentre il ridotto consumo di ossigeno avrebbe potuto ridurre il rischio di aritmie e ischemia. Da almeno due decenni questa visione conservativa è stata abbandonata in quanto ritenuta obsoleta e senza solide basi scientifiche e al contrario la cultura della mobilizzazione precoce in UTI è oggi largamente condivisa e accettata¹¹. L'evidenza dei benefici derivanti dalla mobilizzazione precoce e dalla fisioterapia in UTI si è affermata nel corso degli ultimi 15 anni con studi clinici randomizzati, revisioni sistematiche e raccomandazioni, che hanno definito i componenti essenziali e le modalità di applicazione dei programmi di riabilitazione del paziente critico^{12,13}. Questi programmi comprendono lo sviluppo di un piano personalizzato di mobilizzazione e ricondizionamento precoce e un programma di fisioterapia indirizzato alla disostruzione bronchiale. Le principali tecniche di mobilizzazione e di fisioterapia toracica utilizzate nel paziente critico sono illustrate in Tabella I. Fra le tecniche di reclutamento, la pronazione migliora gli scambi gassosi nel breve termine, migliorando l'accoppiamento ventiloperfusorio e la capacità funzionale residua. Utilizzata in quelle condizioni cliniche (ARDS) in cui è presente una marcata disomogeneità polmonare e una tendenza alla formazione di consolidamenti nelle zone declivi, si è dimostrata efficace anche nelle gravi polmoniti da SARS-CoV-2¹⁴.

Tabella I. Principali tecniche di mobilizzazione e di fisioterapia toracica utilizzate nel paziente critico.

Tecniche di mobilizzazione e ricondizionamento muscolare
Passive
<ul style="list-style-type: none"> • Sollevamento del tronco (30°-45°) • Rotazione passiva e cambio di posizione a letto • Terapia rotazionale continua (CRT) • Esercizi di allungamento ed escursione articolare (ROM)
Active-assistite
<ul style="list-style-type: none"> • Mobilizzazione attiva-assistita • Esercizi attivi-assistiti degli arti
Esercizi a tronco eretto
<ul style="list-style-type: none"> • Posizione seduta a bordo letto • Passaggi posturali letto-sedia • Verticalizzazione con o senza aiuto (standing) • Deambulazione con o senza ausili
Attività di ricondizionamento muscolare
<ul style="list-style-type: none"> • Esercizi contro gravità degli arti e del tronco • Elettrostimolazione neuromuscolare (NMES) • Ripetizioni multiple a basso carico • Allenamento muscolare aerobico contro resistenza
Tecniche di reclutamento e disostruzione bronchiale
Reclutamento
<ul style="list-style-type: none"> • Manovre di reclutamento assistite dal ventilatore • Pronazione • Posizionamento sul fianco • Iperinsufflazione manuale
Mobilizzazione delle secrezioni
<ul style="list-style-type: none"> • Percussioni e vibrazione toracica • Ventilazione percussiva intrapolmonare
Assistenza alla tosse
<ul style="list-style-type: none"> • Tosse assistita manuale • In-Exsufflazione meccanica

Lo squilibrio tra carico di lavoro respiratorio e capacità dei muscoli respiratori è la causa principale del mancato svezzamento, ed è particolarmente evidente nei pazienti affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO). La capacità dei muscoli respiratori è compromessa dal decondizionamento muscolare, dalla malnutrizione e dall'uso di corticosteroidi sistemici, mentre l'iperinflazione polmonare, l'ostruzione al flusso espiratorio e le alterazioni dello scambio dei gas respiratori determinano un incremento del carico di lavoro respiratorio.

Sulla base del tempo o del numero dei tentativi che intercorrono tra il primo tentativo di separazione del paziente e la sua completa indipendenza dal ventilatore^{15,16} lo svezzamento si definisce semplice (*simple weaning*) nei pazienti che vengono svezzati con successo al primo tentativo; difficoltoso (*difficult weaning*), se

vengono richiesti fino a tre tentativi o comunque entro 7 giorni dal primo; prolungato (*prolonged weaning*), se sono necessari più di tre tentativi o oltre 7 gg. Gli studi riportano che il 9-14% dei soggetti ventilati meccanicamente va incontro a prolungato svezzamento, con una mortalità ospedaliera elevata, fino al 32%, e necessità di prolungati trattamenti intensivi, che possono sostenere fino al 37% dei costi totali delle UTI¹⁷.

Aspetti modificabili con la riabilitazione

Sviluppare un Piano di Riabilitazione nel paziente critico

La mobilizzazione precoce del paziente ricoverato in UTI è fattibile e sicura nonostante la presenza di presidi di supporto vitale come la ventilazione artificiale meccanica, il supporto di amine vasoattive, o addirittura tecniche di ossigenazione extracorporea, qualora sia stato raggiunto un accettabile livello di stabilità clinica¹⁸.

In letteratura sono proposti diversi algoritmi che tuttavia si caratterizzano per la presenza di alcuni elementi di intervento riabilitativo fondamentali (*core elements*), che non richiedono la collaborazione del paziente e sono applicabili quotidianamente anche nelle fasi critiche. A questi vengono poi associati programmi di mobilizzazione e disostruzione bronchiale assistita e attiva, secondo una progressione che è guidata dalla evoluzione clinica del paziente, dalla riserva cardiovascolare e polmonare, e dal monitoraggio dei parametri fisiologici e della tolleranza alle attività^{19,20}.

Questi programmi riabilitativi accompagnano e favoriscono lo svezzamento dalla ventilazione meccanica e il recupero funzionale del paziente critico. Partendo da interventi più semplici e meno intensi nel paziente poco collaborante, come il mantenimento della posizione semi-seduta con lo schienale del letto a 45°, cambi posturali frequenti, mobilizzazioni passive degli arti, elettrostimolazione neuromuscolare (NMES), si introducono esercizi assistiti (ad es. con uso della cyclette motorizzata da letto). Attraverso la progressiva riduzione dell'assistenza fino a esercizi completamente attivi, dapprima senza carico, poi con progressiva introduzione di carichi crescenti, si può arrivare gradualmente ad esercizi più intensi e complessi come la deambulazione, nel paziente collaborante. La NMES consente di incrementare la funzione muscolare senza sovraccarico ventilatorio. Sebbene venga utilizzata per prevenire la debolezza muscolare da terapia intensiva (ICUAW), non è stata a oggi dimostrata l'efficacia della NMES in aggiunta alla fisioterapia convenzionale nel ridurre i giorni di degenza in UTI o accelerare il recupero della stazione eretta.

La definizione di uno specifico programma di mobilizzazione personalizzato deve essere stabilita fin dall'ammissione in UTI/UTIIR. Gli obiettivi e gli *outcome* misurabili dovrebbero essere definiti e condivisi all'interno del *team* di cura e possibilmente con il paziente e/o con i familiari. Le condizioni cliniche del paziente e l'utilizzo di trattamenti che interferiscano con il suo livello di coscienza dovrebbero essere rivalutati quotidianamente per raggiungere il prima possibile un sufficiente livello di vigilanza e di collaborazione e prevenire il delirio e le alterazioni cognitive a lungo termine.

Lo svezzamento dalla ventilazione meccanica

La valutazione della tolleranza del paziente al respiro spontaneo è l'elemento chiave del processo di svezzamento. Durante il *trial* di respiro spontaneo (SBT) si chiede al paziente di respirare spontaneamente per un tempo che va da 30 minuti a 2h con una ventilazione a supporto di pressione (PSV) non superiore a 7 cmH₂O, oppure in pressione positiva continua delle vie aeree (CPAP), o in respiro non assistito attraverso un tubo T con supplemento di ossigeno. Si tratta comunque di un test con una bassa accuratezza nel predire il successo dello svezzamento, dal momento che circa il 15% delle estubazioni fallite non sono predette dal SBT. La specificità del giudizio clinico e del SBT possono essere incrementati da alcuni parametri predittivi di svezzamento, tra cui il più diffuso è l'indice di respiro rapido e superficiale (RSBI), conosciuto anche come rapporto RR/Vt. È stato in origine applicato a pazienti in respiro spontaneo, ma può essere applicato anche a pazienti in CPAP o PSV, purché si riduca il valore di *cut-off* (100-105 breaths*min⁻¹*L⁻¹) comunemente accettato.

Le strategie di svezzamento più diffuse nelle UTI per ottenere un rapido ed efficace svezzamento dalla VM sono ²¹:

- periodi di SBT progressivamente crescenti;
- riduzione progressiva dell'assistenza in ventilazione con pressione di supporto (PSV);
- ventilazione mandatoria sincronizzata intermittente (SIMV);
- *Neurally Adjusted Ventilatory Assist* (NAVA);
- ventilazione meccanica noninvasiva (NIV);
- *high-flow oxygen* (HFO).

Queste diverse tecniche sono difficili da confrontare a causa delle differenze nei protocolli utilizzati, tuttavia una recente metanalisi comparativa ha dimostrato, in confronto ai SBT e alla riduzione progressiva della PSV, una ridotta efficacia della SIMV, una modalità di ventilazione che consente al paziente di respirare spontaneamente durante atti respiratori indotti dal ventilatore ²². La ventilazione NAVA trova una applicazione allo svez-

zamento in virtù della protezione dalla sovra-assistenza ventilatoria e del miglior sincronismo paziente ventilatore ²³.

Le linee guida ERS/ATS raccomandano l'uso della NIV nello svezzamento di pazienti con insufficienza respiratoria ipercapnica e nei soggetti estubati a elevato rischio di reintubazione. Recentemente, nello stesso gruppo di pazienti, è stata dimostrata l'efficacia della HFO, che è risultata non inferiore alla NIV ²⁴.

Il processo di svezzamento dalla ventilazione meccanica, in particolare nei pazienti "cronicamente critici" è basato usualmente sul giudizio clinico delle condizioni cliniche emodinamiche, neurologiche e respiratorie. Questa pratica tuttavia è ancora molto soggettiva, e spesso è difficoltoso valutare i tempi e gli step adeguati per il singolo paziente. L'utilizzo di protocolli può consentire di ridurre i tempi di svezzamento, indipendentemente dalla modalità utilizzata ^{25,26}. L'efficacia dei protocolli di svezzamento è maggiore nei pazienti ventilati per oltre 24h, e può migliorare l'*outcome* nelle unità specializzate nello svezzamento prolungato ²⁷.

Negli ultimi anni sono stati elaborati alcuni algoritmi di intelligenza artificiale inseriti nel software dei ventilatori meccanici per assistere le decisioni dei clinici e identificare precocemente quando il paziente è pronto per iniziare lo svezzamento. Sono stati sviluppati anche sistemi *closed-loop* (CLS) di svezzamento automatico molto avanzati, integrati in alcuni ventilatori meccanici utilizzati in UTI, tuttavia l'implementazione di queste modalità nella pratica clinica è piuttosto limitata, a causa della scarsa evidenza di efficacia clinica, e la mancanza di esperienza e di confidenza da parte degli operatori, come osservato in una recente *survey* ^{28,29}.

Una volta ottenuto il recupero dell'autonomia dal ventilatore, per poter rimuovere la cannula tracheostomica dovrà essere verificata la capacità di proteggere le proprie vie aeree e di eliminare le secrezioni bronchiali. Un semplice test effettuato mediante deflazione della cuffia della cannula tracheostomica permette di verificare l'assenza di aspirazione di secrezioni salivari e di resistenza eccessiva delle vie aeree superiori ⁹. La valutazione di eventuali *deficit* della deglutizione e l'attuazione di protocolli di riabilitazione logopedica ed eventuali strategie compensatorie al *deficit*, ha poi un ruolo determinante nello svezzamento dalla ventilazione meccanica e dalla cannula tracheostomica ³⁰.

Aree di miglioramento (cosa è noto/cosa non è noto)

Nonostante una importante letteratura a sostegno della precoce mobilizzazione, abbiamo una carenza linee guida o *statement* sulla riabilitazione nel paziente cri-

tico^{31,32}. Anche l'effettiva applicazione di programmi di riabilitazione multidisciplinari in area critica è molto eterogenea nella pratica clinica, a causa anche di fattori organizzativi e strutturali³³. Sono infatti molto variabili nelle varie strutture UTI/UTIIR la numerosità e composizione dello staff, la presenza e il numero di fisioterapisti con esperienza in ambito respiratorio e la definizione di procedure organizzative e di qualità che favoriscano il coinvolgimento multidisciplinare nella definizione degli obiettivi, il monitoraggio degli *outcome*, la gestione del rischio clinico e la formazione degli operatori. Programmi di RP motoria e respiratoria e di svezzamento dalla ventilazione meccanica dovrebbero essere implementati nei reparti di area critica per accelerare il recupero funzionale dei pazienti e prevenire le complicanze della prolungata immobilità, in particolare nei pazienti ventilatore-dipendenti o con difficoltoso svezzamento. L'incremento dei ricoveri in UTI che si osserva a livello mondiale e il conseguente incremento di pazienti cronicamente critici richiederanno la disponibilità di Centri specializzati per lo svezzamento dalla ventilazione meccanica e la gestione dei multipli e complessi problemi di questi pazienti.

Raccomandazioni

- **La RP del paziente critico è un intervento personalizzato e complesso, volto a liberare il paziente dalle vie aeree artificiali e dal ventilatore, e promuovere il recupero della sua autonomia attraverso la sospensione della sedazione e la precoce mobilitazione.**
- **La riabilitazione precoce del paziente critico deve sempre essere considerata in quanto riduce l'incidenza delle complicanze polmonari, la durata della ventilazione meccanica e della degenza ospedaliera e in UTI.**
- **Evidenze cliniche e scientifiche supportano il concetto che la mobilitazione precoce è sicura e fattibile e meritevole di essere applicata appena possibile in UTI.**

Bibliografia

- Hill DA, Fowler RA, Burns KE, et al. Long-term outcomes and healthcare utilization after prolonged mechanical ventilation. *Ann Am Thorac* 2017;14:355-362. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201610-792OC>
- Herridge MS, Tansey CM, Matté A, et al. Canadian Critical Care Trials Group. Functional disability 5 years after acute respiratory distress syndrome *N Engl J Med* 2011;364:1293-1304. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1011802>
- Pandharipande PP, Girard TD, Jackson JC, et al. BRAIN-ICU Study Investigators. Long-term cognitive impairment after critical illness *N Engl J Med* 2013;369:1306-1316. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1301372>
- Brower RG. Consequences of bed rest. *Crit Care Med* 2009;37(10 Suppl):S422-428. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181b6e30a>
- Puthuchery ZA, Rawal J, McPhail M, et al. Acute skeletal muscle wasting in critical illness. *JAMA* 2013;310:1591-1600. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.278481>
- Goligher EC, Fan E, Herridge MS, et al. Evolution of diaphragm thickness during mechanical ventilation. Impact of inspiratory effort. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;192:1080-1088. <https://doi.org/10.1164/rccm.201503-0620OC>
- Kramer CL. Intensive care unit-acquired weakness. *Neurol Clin* 2017;35:723-736. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2017.06.008>
- Fan E, Cheek F, Chlan L, et al. ATS Committee on ICU-acquired Weakness in Adults; American Thoracic Society. An official American Thoracic Society Clinical Practice guideline: the diagnosis of intensive care unit acquired weakness in adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;190:1437-1446. <https://doi.org/10.1164/rccm.201411-2011ST>
- Girard TD, Alhazzani W, Kress JP, et al. ATS/CHEST Ad Hoc Committee on Liberation from Mechanical Ventilation in Adults. An official American Thoracic Society/American College of Chest Physicians Clinical Practice Guideline: liberation from mechanical ventilation in critically ill adults. Rehabilitation protocols, ventilator liberation protocols, and cuff leak tests. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:120-133. <https://doi.org/10.1164/rccm.201610-2075ST>
- Needham DM. Mobilizing patients in the intensive care unit. Improving neuromuscular weakness and physical function. *JAMA* 2008;300:1685-1690. <https://doi.org/10.1001/jama.300.14.1685>
- Ambrosino N, Venturelli E, Vaghegini G, et al. Rehabilitation, weaning and physical therapy strategies in chronic critically ill patients. *Eur Respir J* 2012;39:487-492. <https://doi.org/10.1183/09031936.00094411>
- Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS, et al. Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomised controlled trial. *Lancet* 2009;373:1874-1882. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60658-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60658-9)
- Langer T, Brioni M, Guzzardella A, et al. Prone position in intubated, mechanically ventilated patients with COVID-19: a multi-centric study of more than 1000 patients. *Crit Care* 2021;25:128. <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03552-2>
- Boles JM, Bion J, Connors A, et al. Weaning from mechanical ventilation. *Eur Respir J* 2007;29:1033-56. <https://doi.org/10.1183/09031936.00010206>
- Béduneau G, Pham T, Schortgen F, et al; WIND (Weaning according to a New Definition) Study Group and the REVA (Réseau Européen de Recherche en Ventilation Artificielle) Network. Epidemiology of weaning outcome according to a new definition: the WIND Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:772-783. <https://doi.org/10.1164/rccm.201602-0320OC>

- ¹⁶ Funk GC, Anders S, Breyer MK, et al. Incidence and outcome of weaning from mechanical ventilation according to new categories. *Eur Respir J* 2010;35:88-94. <https://doi.org/10.1183/09031936.00056909>
- ¹⁷ Rehder KJ, Turner DA, Hartwig MG, et al. Active rehabilitation during extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to lung transplantation. *Respir Care* 2013;58:1291-1298. <https://doi.org/10.4187/respcare.02155>
- ¹⁸ Rose L, Adhikari NK, Leasa D, et al. Cough augmentation techniques for extubation or weaning critically ill patients from mechanical ventilation. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;1:CD011833. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011833.pub2>
- ¹⁹ Vagheggini G, Ambrosino N. Early mobilization of the critically ill patient. In: *Critical Care. Third Edition*. Sancho Rodriguez-Villar, Amballur David John (Eds). Marbàn Libros S.L. Madrid (SP) 2016.
- ²⁰ Ouellette DR, Patel S, Girard TD, et al. Liberation from mechanical ventilation in critically ill adults: an official American College of Chest Physicians/American Thoracic Society clinical practice guideline. Inspiratory pressure augmentation during spontaneous breathing trials, protocols minimizing sedation, and noninvasive ventilation immediately after extubation. *Chest* 2017;151:166-180. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.10.036>
- ²¹ Ladeira MT, Vital FM, Andriolo RB, et al. Pressure support versus T-tube for weaning from mechanical ventilation in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;5:CD006056. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006056.pub2>
- ²² Vagheggini G, Mazzoleni S, Vlad Panait E, et al. Physiologic response to various levels of pressure support and NAVA in prolonged weaning. *Respir Med* 2013;107:1748-1754. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2013.08.013>
- ²³ Rochwerg B, Brochard L, Elliott MW, et al. Official ERS/ATS clinical practice guidelines: noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Eur Respir J* 2017;50:1602426. <https://doi.org/10.1183/13993003.02426-2016>
- ²⁴ Blackwood B, Burns KE, Cardwell CR, et al. Protocolized versus non-protocolized weaning for reducing the duration of mechanical ventilation in critically ill adult patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(11):CD006904. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006904.pub3>
- ²⁵ Taniguchi C, Victor ES, Pieri T, et al. Smart Care™ versus respiratory physiotherapy-driven manual weaning for critically ill adult patients: a randomized controlled trial. *Crit Care* 2015; 19:246. <https://doi.org/10.1186/s13054-015-0978-6>
- ²⁶ Vitacca M, Vianello A, Colombo D, et al. Comparison of two methods for weaning patients with chronic obstructive pulmonary disease requiring mechanical ventilation for more than 15 days. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:225-230. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.164.2.2008160>
- ²⁷ Wysocki M, Jouvet P, Jaber S. Closed loop mechanical ventilation. *J Clin Monit Comput* 2014;28:49-56. <https://doi.org/10.1007/s10877-013-9465-2>
- ²⁸ Wenstedt EFE, De Bie Dekker AJR, Roos AN, et al. Current practice of closed-loop mechanical ventilation modes on intensive care units - a nationwide survey in the Netherlands. *Neth J Med* 2017;75:145-150.
- ²⁹ Connolly B, O'Neill B, Salisbury L, et al. Physical rehabilitation interventions for adult patients during critical illness: an overview of systematic reviews. *Thorax* 2016;71:881-890. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2015-208273>
- ³⁰ Ceriana P, Carlucci A, Navalesi P, et al. Weaning from tracheotomy in long-term mechanically ventilated patients: feasibility of a decisional flowchart and clinical outcome. *Intensive Care Med* 2003;29:845-8. <https://doi.org/10.1007/s00134-003-1689-z>
- ³¹ Bakhru RN, McWilliams DJ, Wiebe DJ, et al. Intensive Care Unit structure variation and implications for early mobilization practices. An International Survey. *Ann Am Thorac Soc* 2016;13:1527-1537. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201601-078OC>
- ³² Wright SE, Thomas K, Watson G, et al. Intensive versus standard physical rehabilitation therapy in the critically ill (EPICC): a multicentre, parallel-group, randomised controlled trial. *Thorax* 2018;73:213-221. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-209858>