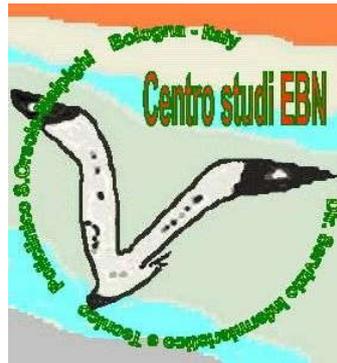


SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Ospedaliero - Universitaria di Bologna

Policlinico S. Orsola-Malpighi



Area Governo Clinico

La presa in carico fisioterapica precoce dell'Utente con Critical Illness Polyneuropathy e Myopathy

***Presa in carico fisioterapica all'interno
dell'Azienda Ospedaliero - Universitaria di Bologna
Policlinico S. Orsola - Malpighi***

Protocollo fisioterapico per la presa in carico precoce dell'utente con Critical Illness Polyneuropathy e Myopathy

Semprini Adriana**, Brini Simona*, Lama Anna*, Lambertini Massimo*, Lora Elena*

** Fisioterapista – referente GC – ricercatore EBN

* Fisioterapista – ricercatore EBN

Introduzione

La CRITICAL Illness MYopathy and NEuropathy – CRIMYNE¹⁻³ è una disfunzione dei muscoli e dei nervi periferici che si sviluppa frequentemente in pazienti sottoposti a ricovero in Terapia Intensiva – TI, in cui il quadro muscolare è caratterizzato prevalentemente da atrofia e necrosi delle cellule muscolari (Critical Illness Myopathy – CIM), mentre quello nervoso da una degenerazione assonale che coinvolge i nervi periferici sia motori che sensitivi (Critical Illness Polyneuropathy – CIP).

In particolare la CIP⁴ è una polineuropatia acuta sensitivo-motoria di tipo assonale in cui è prevalente il coinvolgimento delle fibre motorie, in particolare quelle degli arti inferiori che sono le più lunghe e più distanti dal centro trofico.

Le alterazioni istologiche dimostrano fascicoli nervosi scarsamente popolati in assenza di infiltrati infiammatori o di necrosi ischemiche, ma le fibre nervose residue mantengono una normale guaina mielinica.

La CIM^{5,6} è invece il correlato muscolare della Critical Illness e spesso rappresenta l'esito del coinvolgimento delle cellule muscolari nel processo patologico dell'Insufficienza Multi Organo (Multiple Organ Failure – MOF)⁷.

In questo caso le alterazioni istologiche sono estremamente variabili e comprendono quadri che vanno dall'atrofia, alla necrosi, all'infiltrazione lipidica delle cellule muscolari.

Alcuni casi descritti come miopatia acuta necrotizzante sembrano essere l'aspetto estremo della CIM, dominato per l'appunto da necrosi estesa e diffusa delle cellule muscolari⁸.

Quando la miopatia si presenta con perdita selettiva dei filamenti spessi di miosina, invece, può rappresentare un elemento distintivo della patologia che insorge in seguito a trattamento con corticosteroidi⁹.

Il tasso di incidenza della CRIMYNE, riportato in letteratura, può variare notevolmente in funzione della popolazione presa in esame, della definizione utilizzata (ancora non unanimemente condivisa) e della tempistica della valutazione in cui i pazienti sono stati analizzati.

Per esempio, in pazienti con sepsi o con Sindrome da Risposta Infiammatoria Sistemica (Systemic Inflammatory Response Syndrome – SIRS) l'incidenza è del 70% e si innalza fino al 100% se complicata da MOF¹⁰. In pazienti ricoverati in TI da almeno sette giorni, invece, la percentuale di acquisizione della CRIMYNE oscilla tra il 49% e l'84% dei casi¹¹.

La MOF è spesso associata alla CRIMYNE¹². Si tratta di una sindrome caratterizzata dalla comparsa progressiva di segni e sintomi di insufficienza di vari organi e sistemi in pazienti ricoverati in TI per eventi lesivi massivi.

I pazienti superano la fase acuta grazie a trattamenti intensivi diventati sempre più sofisticati, ma a distanza variabile dall'evento iniziale organi e sistemi non coinvolti inizialmente diventano essi stessi insufficienti.

Spesso una risposta infiammatoria sistemica incontrollata, la SIRS, sembra avere un ruolo centrale nell'innesco e nel mantenimento del danno d'organo.

Eventi lesivi disparati come traumi, pancreatite, avvelenamenti, ustioni ed infezioni, per citarne alcuni, tutti con la caratteristica comune di essere di intensità devastante, sono in grado, attraverso meccanismi non noti, e sostenuti da altri fattori come i farmaci (corticosteroidi, curari e aminoglicosidi), le disionie (Mg, P, K, Ca, Na) e lo stato ipercatabolico, di attivare le cellule dell'infiammazione in maniera incontrollata. Il passo successivo è la liberazione di citochine pro-infiammatorie, responsabili ultime del vero e proprio danno d'organo.

I dati disponibili in letteratura suggeriscono che le alterazioni funzionali del nervo e del muscolo possono essere un evento precoce nel processo che porta dall'infiammazione sistemica incontrollata alla progressiva insufficienza multipla d'organo.

Diagnosi

La diagnosi di CRIMYNE non può essere formulata in tempi brevi e può essere confermata solo previo esame elettromiografico – EMG¹³.

Questa indagine può essere eseguita anche in pazienti incoscienti e può aiutare a meglio definire la prognosi del paziente, poiché un paziente con miopatia ha una prognosi migliore rispetto ad un paziente con neuropatia.

Tuttavia i soli accertamenti neurofisiologici, pur consentendo il rilevamento di miopatia e neuropatia, non discernono di fatto il peso reale dell'una rispetto all'altra.

In particolare, i test elettromiografici dei nervi periferici e dei muscoli non sono di aiuto, se non in modo marginale, nel quantificare la gravità del deficit di forza muscolare presente¹⁴.

Pertanto, qualora si voglia valutare anche l'entità ed il tipo di coinvolgimento muscolare, è indispensabile la biopsia muscolare (che mostra una perdita distinta di filamenti di miosina e livelli variabili di atrofia e necrosi delle fibre muscolari)¹⁵.

L'EMG, che resta l'esame fondamentale, evidenzia una riduzione dell'ampiezza del potenziale d'azione muscolare e del potenziale d'azione della componente sensitiva di almeno due nervi nella stessa estremità.

La diagnosi differenziale può essere effettuata anche attraverso ulteriori esami, come la Risonanza Magnetica Nucleare del midollo spinale, il dosaggio delle creatinfosfochinasi – CPK (che possono essere normali o moderatamente aumentate), attraverso gli esami ematochimici e la biopsia del nervo surale (che mostra degenerazione assonale prevalente in sede distale in assenza di segni infiammatori).

In particolare la Sindrome di Guillain-Barré – SGB può porre problemi di diagnosi differenziale con la CRIMYNE¹⁶. Nei casi classici, naturalmente, la storia anamnestica è di per sé sufficiente per porre una diagnosi corretta, poiché la SGB è una causa di ricovero in TI, mentre la CRIMYNE è una complicanza del ricovero. Tuttavia la SGB viene spesso descritta anche come complicanza di interventi chirurgici o traumi. In alcuni casi particolarmente gravi, inoltre, il quadro elettrofisiologico ed istologico è proprio quello di una polineuropatia assonale invece che demielinizzante, esattamente come la CIP.

Fattori predisponenti

Come già accennato, alcuni dei più importanti fattori di rischio per l'insorgenza della CRIMYNE sono la sepsi, la SIRS e la MOF, ma in letteratura viene sottolineata anche l'importanza di:

- uso di corticosteroidi;
- iperglicemia;
- alterazioni idroelettrolitiche;
- malnutrizione;
- immobilizzazione¹⁷.

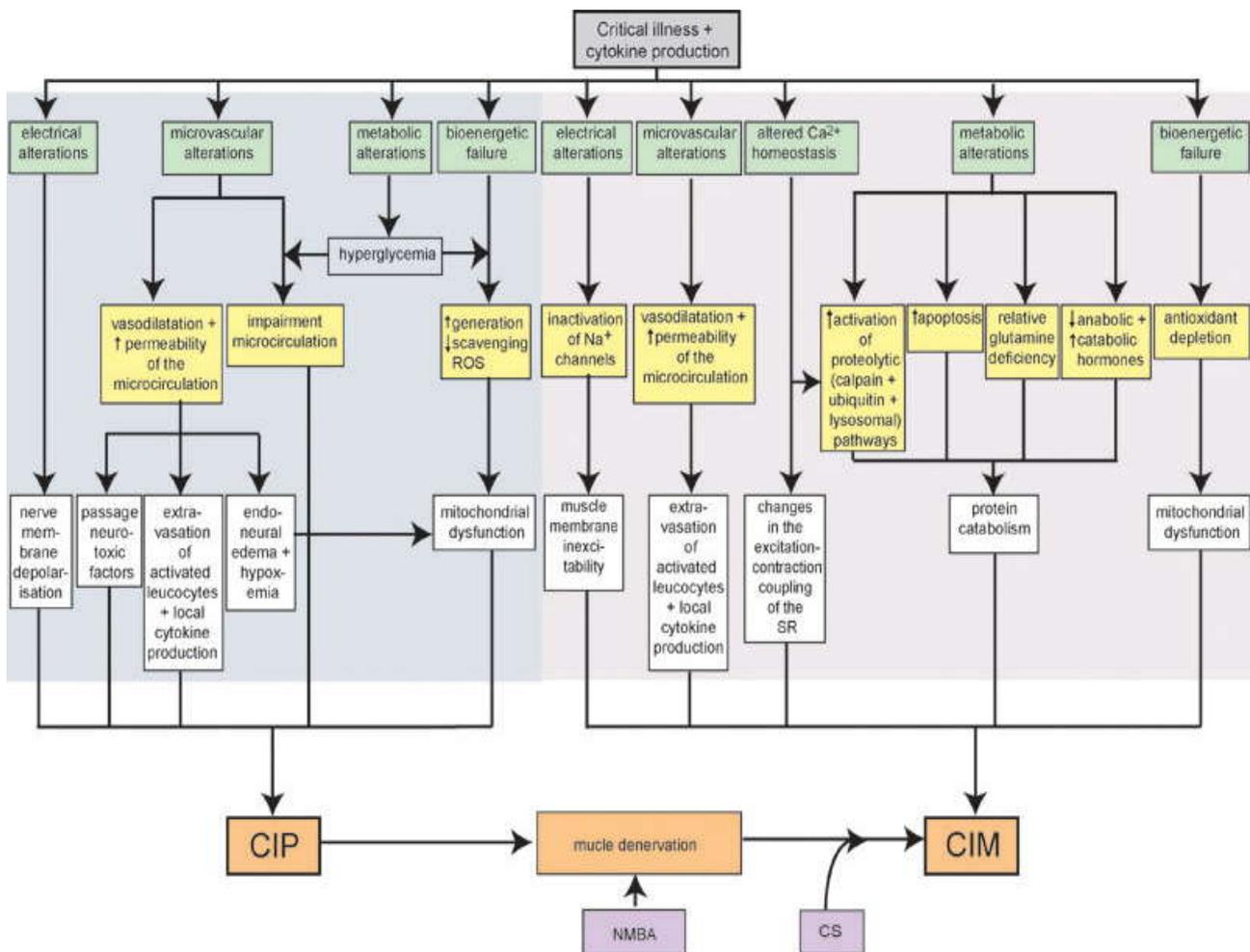
Un altro fattore di rischio riconosciuto della CRIMYNE è l'insufficienza respiratoria, che richiede una dipendenza prolungata dalla ventilazione meccanica, ossia una dipendenza dal ventilatore che va dai 2 giorni alle 4 settimane^{18,19}.

Molti altri fattori sono stati indicati come causa di CRIMYNE, ma i risultati degli studi non sono sempre coerenti. In particolare, si sono rivelati controversi gli studi sull'incidenza dell'utilizzo di agenti bloccanti neuromuscolari nel favorire l'evento CIM.

Infine, in letteratura sono identificati come potenziali fattori di rischio indipendenti nell'insorgenza della CRIMYNE¹⁷:

- il sesso femminile;
- la gravità della malattia;
- la durata della disfunzione di organo;
- l'insufficienza renale e la terapia dialitica;
- l'iperosmolalità;
- la nutrizione parenterale;
- l'albumina sierica;
- la durata del ricovero in TI;
- il supporto di vasopressori e di catecolamine;
- i danni al sistema nervoso centrale.

Le ipotesi concernenti la fisiopatologia della CRIMYNE sono delineate nella pagina successiva, alla Figura 1¹¹.



Hermans G, De Jonghe B, Bruyninckx F, Van den Berghe G. Interventions for preventing critical illness polyneuropathy and critical illness myopathy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 1.

Figura 1

Meccanismi fisiopatologici presunti e loro interazioni nello sviluppo di CRIMYNE.

La zona ombreggiata scura indica gli eventi che si svolgono nei nervi, l'area ombreggiata più chiara indica gli eventi che si svolgono nei muscoli.

(Sigle aggiuntive: ROS – Specie Reattive dell'Ossigeno; SR – Reticolo Sarcoplasmatico; NMBA – Agente Bloccante Neuromuscolare; CS – Corticosteroidi)

Clinica

Da un punto di vista clinico, la CRIMYNE sembra essere un continuum variabile da situazioni in cui la sintomatologia è silente (e l'alterazione rilevabile solo con studi elettrofisiologici), a situazioni di affaticabilità, paresi o completa paralisi flaccida, con riduzione o assenza dei principali riflessi osteo-tendinei^{17,20,21}.

La debolezza muscolare diffusa, spesso associata a visibile atrofia, è la prima caratteristica clinica a presentarsi ed è sempre la più importante.

Essa di solito è riferita agli arti, più spesso agli arti inferiori, con frequente caduta del piede per paralisi bilaterale o monolaterale dei nervi peronei, in alcuni casi come disturbo di lieve entità, in altri grave fino alla paraplegia o alla tetraplegia completa.

I muscoli della faccia sono in genere risparmiati, in particolare quelli che presiedono ai movimenti oculari estrinseci, tuttavia spesso sono presenti disturbi della deglutizione.

I muscoli respiratori, invece, non sono risparmiati ed anzi il loro coinvolgimento è responsabile di un problema frequentemente incontrato in clinica: la difficoltà allo svezzamento dal respiratore. La difficoltà nello svezzare un paziente dal ventilatore artificiale può essere dovuta anche all'utilizzo dei farmaci bloccanti la placca neuro-muscolare, solitamente somministrati allo scopo di facilitare la respirazione.

Rispetto al quadro clinico neurologico, che ha un andamento ingravescente, in un secondo momento possono insorgere alterazioni della sensibilità superficiale e profonda ai quattro arti (mentre generalmente è comunque risparmiata quella dei nervi cranici), con la caratteristica perdita a guanto e a calza della sensibilità tattile di arti superiori e arti inferiori, disestesie e iperestesie dolorifiche e disturbi degli organi di senso (con cambiamenti nella vista e nell'udito)^{17,20}.

La fatica riferita da parte del paziente è tipicamente di origine centrale.

Nei pazienti con CRIMYNE possono essere presenti anche disturbi neuro-psichiatrici di tipo cognitivo e comportamentale, disturbi del ritmo sonno-veglia e talvolta disturbi della comunicazione^{17,20}.

Infine, segni clinici di tipo non neurologico talvolta presenti nella CRIMYNE sono le alterazioni della composizione fisica corporea, compresi la perdita di massa magra, la maggiore adiposità e lo stato anasarcatico¹⁷.

Prognosi

La prognosi della CRIMYNE varia a seconda del quadro clinico iniziale e dell'entità stessa della patologia¹⁷.

I pazienti che presentano una prolungata difficoltà nello svezzamento dalla ventilazione meccanica e pertanto una maggiore durata della degenza in TI, quando sopravvivono, possono presentare persistenza della debolezza muscolare anche dopo la dimissione dall'ospedale, con caratteristiche cliniche sovrapponibili a quelle che si presentano nelle patologie demielinizzanti, in particolare il disturbo atassico del cammino^{17,21}.

Anche i pazienti che presentano fin da subito un quadro clinico con paraplegia completa, tetraparesi o tetraplegia possono mantenere una disabilità da moderata a severa dopo le dimissioni ospedaliere. Tuttavia, in generale il recupero della forza muscolare è buono e spesso completo se le cause vengono corrette tempestivamente e, in linea di massima, inizia dagli arti superiori per arrivare poi all'apparato respiratorio ed infine agli arti inferiori²¹.

Purtroppo uno dei punti chiave (e dei limiti) nell'intervenire sulla debolezza muscolare del paziente critico è proprio che in molti casi è difficile o impossibile identificarne l'origine, poiché, come abbiamo visto, molti fattori possono concorrere a determinarla.

Trattamento

Il trattamento della CRIMYNE è in primo luogo medico e comprende, oltre alla terapia dell'Insufficienza Respiratoria Acuta – IRA, la terapia della Sepsis, della SIRS e della MOF, con particolare riguardo al focolaio infettivo, ai volumi corporei, alle aritmie e alla coagulazione^{11,20,22}.

Talvolta vengono utilizzati:

- anticorpi mono e policlonali diretti contro le tossine batteriche;
- anticorpi monoclonali contro i fattori delle citochine della fase infiammatoria acuta (come il Fattore di Necrosi Tumorale Alfa – TNF α);
- antagonisti del recettore del TL1;
- proteine di fusione con il recettore del TNF α ;
- fattori attivanti l'antagonista dei recettori piastrinici;
- N-acetilcisteina;
- ultrafiltrazione plasmatici.

Tuttavia nessuno di questi trattamenti è di comprovata efficacia.

Di contro, sembra promettere bene l'uso delle immunoglobuline plasmatiche in fase iniziale di malattia.

La presa in carico fisioterapica del paziente con CRIMYNE in Terapia Intensiva

La CRIMYNE colpisce in particolar modo il sistema nervoso degli arti inferiori, i cui sintomi sono quelli caratteristici delle neuropatie periferiche (debolezza, parestesia, crampi e deficit di forza), tuttavia tali disturbi spesso non sono individuabili nelle fasi iniziali della patologia, a causa dell'alterazione della coscienza, della sedazione o delle altre condizioni critiche in cui si può trovare il paziente ricoverato^{11,20}.

Pertanto, nel setting della TI la presa in carico fisioterapica è indicata ogni qualvolta il paziente presenti un rischio potenziale di sviluppare tale patologia, ossia ogni qualvolta siano compresenti le seguenti condizioni^{20,23}:

- 1) ventilazione meccanica da più di 48 ore;
- 2) diagnosi di MOF;
- 3) diagnosi di SIRS;
- 4) diagnosi di SEPSI.

In questa prima fase, è indicata una valutazione di tipo osservativo del paziente²⁰, oltre alla raccolta dei dati clinici ed anamnestici, relativa a:

- vigilanza;
- stato di coscienza;
- tipo di assistenza ventilatoria;
- atteggiamento posturale spontaneo al letto;
- motricità attiva;
- tono e trofismo muscolare.

In un secondo momento, qualora le condizioni cliniche e attentive del paziente migliorino, è indicata una valutazione più approfondita del sistema senso-motorio e muscolo-scheletrico²⁰, in particolare di:

- forza muscolare (attraverso la scala da 0 a 5 del Medical Research Council – MRC);
- sensibilità tattile, propriocettiva e vibratoria (attraverso i test dell'esame obiettivo neurologico);
- valutazione del grado di autonomia nei cambi di postura al letto;
- valutazione del controllo del tronco.

Va ricordato che, benché l'immobilizzazione non possa, da sola, provocare la grave tetraparesi o tetraplegia che talvolta si riscontra in questi pazienti, molto probabilmente il restare fermi a letto per un periodo di tempo eccessivamente prolungato contribuisce in maniera determinante all'aggravamento della debolezza muscolare nei pazienti con già riduzione delle difese immunitarie²⁴.

Il programma fisioterapico²⁴⁻²⁹ in questo contesto, pertanto, ha come obiettivi fondamentali la prevenzione del danno muscolo-scheletrico (conservazione della mobilità articolare e prevenzione dell'impovertimento muscolare) e la limitazione del danno neurologico, attraverso sedute al letto del paziente di circa 30 minuti, a frequenza giornaliera, per 5 giorni alla settimana, comprendenti:

- 1) mobilizzazioni polidistrettuali;
- 2) correzioni posturali;
- 3) fisioterapia respiratoria.

Solo in un secondo momento, quando le condizioni cliniche del paziente lo consentono, deve essere avviato un più ampio e complessivo programma riabilitativo, avente come obiettivi il rinforzo muscolare, in particolare degli arti inferiori, la riduzione dei diversi deficit sensitivi, una compiuta capacità d'interazione con l'ambiente, il recupero di una completa autonomia nel cammino e nelle attività di vita quotidiana (Activities of Daily Living – ADL)³⁰⁻³⁴.

In accordo con le linee guida NICE²⁰, il trattamento riabilitativo dovrebbe essere tempestivamente attivato al momento della diagnosi e protrarsi per almeno 4 mesi e, al momento della dimissione ospedaliera del paziente, le scale di valutazione alle quali fare riferimento dovrebbero essere: MRC, 6-Minute Walking Test (6-MWT) e Barthel Index (BI).

Indicatori di monitoraggio

INDICATORI DI PROCESSO:

- % adesione ai profilo di intervento (in tutte le sue parti) > 80%.
- % pazienti valutati e presi in carico fisioterapico precocemente sulla base dei fattori di rischio (flusso: rilevazione in reparto, da parte del fisioterapista, con valutazione semestrale).

INDICATORI DI ESITO:

- Riduzione del tempo di degenza in TI (flusso: rilevazione in reparto, da parte del fisioterapista, con valutazione semestrale).

Pianificazione dell'intervento fisioterapico in Terapia Intensiva dell'Utente con Critical Illness Polyneuropathy e Myopathy.

POPOLAZIONE	- Paziente con diagnosi di CRIMYNE. - Paziente con alto rischio di sviluppare CRIMYNE: in ventilazione meccanica da più di 48 ore e con diagnosi di MOF, SIRS o SEPSI.
PERIODO DI TRATTAMENTO	Dal momento della valutazione iniziale sino al trasferimento dalla TI.
DURATA MEDIA DELLA SESSIONE	30 minuti.
FREQUENZA DELLE SESSIONI	Una sessione al giorno. Cinque giorni la settimana.
SCALE DI VALUTAZIONE UTILIZZATE	- Scala della forza muscolare MRC. - Indice di Barthel - BI.
INDICATORI	DI PROCESSO: - % adesione ai profilo di intervento (in tutte le sue parti) > 80%. - % pazienti valutati e presi in carico fisioterapico precocemente sulla base dei fattori di rischio. DI ESITO: - Riduzione del tempo di degenza in TI.
1° GIORNO	- Apertura della cartella fisioterapica, con la raccolta dei dati clinici e anamnestici. - Valutazione iniziale di tipo osservativo (relativa a vigilanza, stato di coscienza, tipo di assistenza ventilatoria, atteggiamento posturale spontaneo al letto, motricità attiva, tono e trofismo muscolare). - Inizio del trattamento fisioterapico (con mobilizzazioni polidistrettuali, correzioni posturali, fisioterapia respiratoria, miglioramento della capacità d'interazione con l'ambiente).
2° GIORNO E SUCCESSIVI	- Proseguimento del trattamento fisioterapico avviato. - Quando le condizioni cliniche lo consentano avvio del rinforzo muscolare, in particolare degli arti inferiori.
DIMISSIONI DAL REPARTO	- Rivalutazione fisioterapica. - Verifica degli obiettivi raggiunti.

Conclusioni

In letteratura, la presa in carico fisioterapica precoce del paziente a rischio CRIMYNE risulta ovunque fattore predittivo di prognosi funzionale favorevole, in quanto elemento di prevenzione del de-condizionamento fisico^{20,22-24}.

Pur non essendoci evidenze scientifiche di livello tale da affermare la necessità di un protocollo fisioterapico piuttosto che un altro, nell'esperienza del Policlinico S. Orsola – Malpighi di Bologna sta dando buoni risultati, all'interno della Terapia Intensiva, un programma di mobilizzazioni passive associate al corretto posizionamento del paziente al letto e, non appena clinicamente possibile, di esercizi di rinforzo muscolare associato a variazioni posturali, in aggiunta al consueto training dei muscoli respiratori (con o senza utilizzo di presidi)²⁵⁻²⁹.

Oltre a ciò si è rivelata di grande importanza la stimolazione costante del paziente per un recupero più rapido del contatto e dell'interazione con l'ambiente circostante³⁰⁻³⁴.

Occorre infine ricordare che alcuni studi recenti segnalano come strategie promettenti anche l'utilizzo del ciclo-ergometro e dell'elettrostimolazione neuromuscolare³⁵⁻³⁸.

Bibliografia

1. Latronico N, Peli E, Botteri M. Critical illness myopathy and neuropathy. *Current Opinion in Critical Care* 2005;11(2):126-32.
2. Latronico N, Fenzi F, Recupero D, Guarneri B, Tomelleri G, Tonin P, et al. Critical illness myopathy and neuropathy. *Lancet* 1996;8(347):1579-82.
3. Guarneri B, Bertolini G, Latronico N. Long-term outcome in patients with critical illness myopathy or neuropathy: the Italian multi-centre CRIMYNE study. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*. 2008 Jul;79(7):838-41.
4. Bednarik J, Lukas Z, Vondracek P. Critical illness polyneuromyopathy: the electrophysiological components of a complex entity. *Intensive Care Med* 2003;29:1505-1514.
5. Bolton CF, Gilbert JJ, Hahn AF, Sibbald WJ. Polyneuropathy in critically ill patients. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 1984;47:1223-1231.
6. Lacomis D, Zochodne DW, Bird SJ. Critical illness myopathy. *Muscle & Nerve* 2000;23:1785-1788.
7. Zochodne DW, Bolton CF, Thompson RT, Driedger AA, Hahn AF, Gilbert JJ. Myopathy in critical illness. *Muscle & Nerve* 1986;9:652.
8. Zochodne DW, Bolton CF, Wells GA, Gilbert JJ, Hahn AF, Brown JD, Sibbald WA. Critical illness polyneuropathy. A complication of sepsis and multiple organ failure. *Brain* 1987;110:819-841.
9. Latronico N, Shehu I, Seghelini E. Neuromuscular sequelae of critical illness. *Current Opinion in Critical Care* 2005;11(4):381-390.
10. Sander HW, Golden M, Danon MJ. Quadriplegic areflexic ICU illness: selective thick filament loss and normal nerve histology. *Muscle & Nerve* 2002;26:499-505.
11. Witt NJ, Zochodne DW, Bolton CF, Grand'Maison F, Wells G, Young GB, Sibbald WJ. Peripheral nerve function in sepsis and multiple organ failure. *Chest* 1991;99:176-184.
12. Hermans G, De Jonghe B, Bruyninckx F, Van den Berghe G. Interventions for preventing critical illness polyneuropathy and critical illness myopathy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 1. Art. No.: CD006832.
13. Bolton CF, Young GB, Zochodne DW. The neurological complications of sepsis. *Annals of Neurology* 1993;33:94-100.
14. Latronico N, Bertolini G, Guarneri B, Botteri M, Peli E, Andreoletti S, et al. Simplified electrophysiological evaluation of peripheral nerves in critically ill patients: the Italian multi-centre CRIMYNE study. *Critical Care* 2007;11(1):R11.
15. Bednarik J, Lukas Z, Vondracek P. Critical polyneuromyopathy: the electrophysiological components of a complex entity. *Intensive Care Medicine* 2003;29:1505-1514.
16. Faragher MW, Day BJ, Dennett X. Critical care myopathy: an electrophysiological and histological study. *Muscle & Nerve* 1996;19:516-518.
17. Bolton CF, Laverty DA, Brown JD, Witt NJ, Hahn AF, Sibbald WJ. Critically ill polyneuropathy: electrophysiological studies and differentiation from Guillain-Barré syndrome. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 1986;49:563-573.

18. Visser LH. Critical illness polyneuropathy and myopathy: clinical features, risk factors and prognosis. *European Journal of Neurology* 2006;13:1203-12.
19. Spitzer AR, Giancarlo T, Maher L, Awerbuch G, Bowles A. Neuromuscular causes of prolonged ventilator dependency. *Muscle & Nerve* 1992;15:682-686.
20. Roelofs RI, Cerra F, Bielka N, Rosenberg L, Delaney J. Prolonged respiratory insufficiency due to acute motor neuropathy: a new syndrome? *Neurology* 1983;33:240.
21. National Institute for Health and Clinical Excellence. *Rehabilitation after critical illness*. NICE London: 2009; Clinical Guideline n°83.
22. Intiso D, Di Rienzo F, Zarrelli MM, Amoroso L, Lombardi T, Grimaldi G, Fiore P, Maruzzi G, Paziienza L. Recupero funzionale nei pazienti con Critical Illness Neuropathy. *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine* 2008;44.
23. Gosselink R, Bott J, Johnson M, Dean E, Nava S, Norrenberg M, Schönhofer B, Stiller K, van de Leur H, Vincent JL. Physiotherapy for adult patients with critical illness: recommendations of the European Respiratory Society and European Society of Intensive Care Medicine Task Force on Physiotherapy for Critically Ill Patients. *Intensive Care Medicine* 2008;34(7):1188-99.
24. Lossa SH, Marcheseb CB, Boniattid M, Wawrzeiakd IC, Oliveirad RP, Nunese LN, Victorino JV Prediction of chronic critical illness in a general intensive care unit. *Revista da Associacao Medica Brasileira* 2013;59(3):241-247.
25. Thomas AJ. Physiotherapy led early rehabilitation of the patient with critical illness. *Physical Therapy Reviews* 2011;16(1):46-57(12).
26. Burtin C, Clerckx B, Robbeets C, Ferdinande P, Langer D, Troosters T, Hermans G, Decramer M, Gosselink R. Early exercise in critically ill patients enhances short-term functional recovery. *Critical Care Medicine* 2009;37(9):2499-505.
27. Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS, Nigos C, Pawlik AJ, Esbrook CL, Spears L, Miller M, Franczyk M, Deprizio D, Schmidt GA, Bowman A, Barr R, McCallister KE, Hall JB, Kress JP. Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomised controlled trial. *Lancet* 2009;373(9678):1874-82.
28. Needham DM. Mobilizing patients in the intensive care unit: improving neuromuscular weakness and physical function. *Journal American Medical Association* 2008;300(14):1685-90.
29. Zeppos L, Patman S, Berney S, Adsett JA, Bridson JM, Paratz JD. Physiotherapy in intensive care is safe: an observational study. *Australian Journal of Physiotherapy* 2007;53(4):279-83.
30. Latronico N. Esercizio fisico in Terapia Intensiva. *Rivista Italiana di Fisioterapia e Riabilitazione Respiratoria* 2009;3:5-6.
31. Choi J, Tasota FJ, Hoffman LA. Mobility interventions to improve outcomes in patients undergoing prolonged mechanical ventilation: a review of the literature. *Biological Research for Nursing* 2008;10(1): 21-33.
32. Ydemann M, Eddelien HS, Lauritsen AØ. Treatment of critical illness polyneuropathy and/or myopathy - a systematic review. *Danish Medical Journal* 2012;59(10):A4511.
33. Storch EK, Kruszynski DM. From rehabilitation to optimal function: role of clinical exercise therapy. *Current Opinion in Critical Care* 2008;14(4):451-5.
34. Berney S, Haines K, Skinner EH, Denehy L. Safety and feasibility of an exercise prescription approach to rehabilitation across the continuum of care for survivors of critical illness. *Physical Therapy* 2012;92(12):1524-35.
35. Nordon-Craft A, Schenkman M, Ridgeway K, Benson A, Moss M. Physical therapy management and patient outcomes following ICU-acquired weakness: a case series. *Journal of Neurological Physical Therapy* 2011;35(3):133-40.
36. Routsi C, Gerovasili V, Vasileiadis I, Karatzanos E, Pitsolis T, Tripodaki E, Markaki V, Zervakis D, Nanas S. Electrical muscle stimulation prevents critical illness polyneuromyopathy: a randomized parallel intervention trial. *Critical Care* 2010;14(2):R74.

37. Gerovasili V, Tripodaki E, Karatzanos E, Pitsolis T, Markaki V, Zervakis D, Routsis C, Roussos C, Nanas S. Short-term systemic effect of electrical muscle stimulation in critically ill patients. *Chest* 2009;136(5):1249-56.
38. Karatzanos E, Gerovasili V, Zervakis D, Tripodaki E, Apostolou K, Vasileiadis I, Papadopoulos E, Mitsiou G, Tsimpouki D, Routsis C, Nanas S. Clinical Study Electrical Muscle Stimulation: An Effective Form of Exercise and Early Mobilization to Preserve Muscle Strength in Critically Ill Patients. *Critical Care Research and Practice* 2012;ID 432752.
39. Gerovasili V, Stefanidis K, Vitzilaios K, Karatzanos E, Politis P, Koroneos A, Chatzimichail A, Routsis C, Roussos C, Nanas S. Electrical muscle stimulation preserves the muscle mass of critically ill patients: a randomized study. *Critical Care* 2009;13(5):R16.