

**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA**  
**SCUOLA DI SCIENZE MEDICHE E FARMACEUTICHE**  
**CORSO DI LAUREA IN MEDICINA E CHIRURGIA**



**Crioanalgesia per il controllo del dolore post-  
operatorio dopo correzione del pectus  
excavatum: studio clinico controllato  
randomizzato COPPER**

**Relatore:**

*Prof. Girolamo Mattioli*

**Correlatore**

*Dott. Michele Torre*

**Candidato:**

*Valentina Belzani*

Anno accademico 2021-2022

*Ai miei genitori e ai miei fratelli, per l'aiuto e i consigli preziosi.*

## Sommario

|   |    |
|---|----|
| ABSTRACT .....                                    | 4  |
| 1-INTRODUZIONE.....                               | 5  |
| 1-1 <i>PECTUS EXCAVATUM</i> .....                 | 6  |
| Epidemiologia .....                               | 6  |
| Storia naturale e aspetti clinici .....           | 6  |
| Valutazione .....                                 | 7  |
| Trattamento .....                                 | 9  |
| Trattamento non chirurgico.....                   | 9  |
| Trattamento chirurgico.....                       | 10 |
| 1-2 <i>DOLORE</i> .....                           | 14 |
| Valutazione del dolore .....                      | 14 |
| Gestione del dolore post-operatorio .....         | 15 |
| 1-3 <i>CRIOANALGESIA</i> .....                    | 20 |
| Fisiopatologia.....                               | 20 |
| Applicazioni cliniche .....                       | 21 |
| Controindicazioni e complicanze .....             | 22 |
| La crioanalgesia nel PE .....                     | 22 |
| 2- DISEGNO DI STUDIO .....                        | 25 |
| 2-1 <i>PREMESSA</i> .....                         | 25 |
| 2-2 <i>SINOSSI DELLO STUDIO</i> .....             | 26 |
| 2-3 <i>OBIETTIVI DELLO STUDIO</i> .....           | 27 |
| Obiettivo primario .....                          | 27 |
| Obiettivi secondari .....                         | 27 |
| 3- MATERIALI E METODI.....                        | 29 |
| a- Popolazione in studio.....                     | 29 |
| b- Setting .....                                  | 29 |
| c- Criteri d'inclusione .....                     | 29 |
| d- Criteri di esclusione .....                    | 29 |
| e- Codice d'identificazione del partecipante..... | 29 |
| f- Dimensione del campione.....                   | 30 |
| g- Randomizzazione.....                           | 30 |
| h- Protocollo chirurgico .....                    | 30 |
| i- Descrizione della sonda .....                  | 30 |
| l- Tecnica di crioanalgesia .....                 | 31 |
| m- Protocollo di analgesia .....                  | 32 |
| n- Trattamento del dolore a domicilio .....       | 32 |

|   |    |
|---|----|
| o- Criteri di dimissione .....                                      | 32 |
| p- Valutazioni post-operatorie .....                                | 32 |
| q- Raccolta dati .....  | 33 |
| r- Strumenti di misurazione .....                                   | 33 |
| s- Metodi statistici.....   | 35 |
| 4- PROCEDURE DI STUDIO E VALUTAZIONE .....                          | 36 |
| 5- RISULTATI .....  | 38 |
| 5-1 ANALISI DESCRITTIVA DEL CAMPIONE .....                          | 38 |
| 5-2 ANALISI DELLE VALUTAZIONI BASALI .....                          | 39 |
| 5-3 ANALISI DEI DATI INTRAOPERATORI .....                           | 39 |
| 5-4 ANALISI DELL'ENDPOINT PRIMARIO .....                            | 41 |
| 5-5 ANALISI DEGLI ENDPOINT SECONDARI .....                          | 41 |
| A. Qualità intraoperatoria della crioanalgesia.....                 | 41 |
| B. Giorni di degenza .....  | 42 |
| C. Valutazione del paziente nel post-operatorio .....               | 42 |
| D. Consumo di oppioidi nel post-operatorio .....                    | 48 |
| E. Dolore nel post-operatorio .....                                 | 49 |
| F. Analisi dei dati di Follow up al giorno 14 post-operatorio ..... | 51 |
| G. Analisi dei dati di Follow-up al giorno 30 post-operatorio ..... | 51 |
| 6- DISCUSSIONE.....   | 52 |
| 6-1 DATI INTRAOPERATORI.....  | 54 |
| 6-2 DOLORE POST-OPERATORIO, CONSUMO DI MORFINA E DEGENZA... 54      |    |
| 6-3 QUALITA' DI VITA.....   | 55 |
| 6-4 COMPLICANZE.....  | 57 |
| 7- CONCLUSIONI.....   | 57 |
| 8 - BIBLIOGRAFIA.....   | 58 |
| 9 - RINGRAZIAMENTI .....  | 60 |

# ABSTRACT

## **Premessa**

Nonostante il trattamento del Pectus Excavatum (PE) preveda una procedura minimamente invasiva, i pazienti riferiscono spesso un forte dolore postoperatorio. L'analgesia standard (AS) si basa sull'analgesia epidurale e sugli oppioidi somministrati per via endovenosa. Recentemente la crioanalgesia (CR) è stata proposta come nuova tecnica analgesica.

## **Scopo dello studio**

Determinare se la CR nella riparazione del PE sia migliore dell'AS in termini di sollievo dal dolore e ritorno alla vita normale a 2 settimane dall'intervento.

## **Metodi**

Si tratta di uno studio prospettico, monocentrico, randomizzato e controllato. 88 pazienti arruolati ricevono CR o SA. La CR viene eseguita con una criosonda a CO<sub>2</sub> che è applicata a -70°C per 2 min sui nervi intercostali. L'obiettivo primario è la PedsQL23items self-report 14 giorni dopo chirurgia. Gli obiettivi secondari sono tempo operatorio, fabbisogno di oppioidi e giorni di degenza. Le scale NRS, Cali9 e Yapfaq (per la valutazione del dolore e delle limitazioni associate al dolore) sono misurate 1 volta al mese per 6 mesi.

## **Risultati**

Ad oggi sono stati arruolati e randomizzati i primi 14 pazienti che hanno ricevuto CR (n=9) o AS (n=5) e hanno fatto 1 mese di follow-up. Non ci sono state complicanze per CR o AS. Il tempo di chirurgia è di 30 minuti maggiore nel gruppo CR (p=0,002) ma il tempo di sala operatoria è simile (180 minuti). Nei pazienti del gruppo CR la degenza ospedaliera è minore di 2 giorni (p=0,01) e la dose di morfina è ridotta di 12 mg nel giorno 1 postoperatorio (p=0,02). Il dolore postoperatorio risulta equivalente. Per il piccolo campione e per la mancata corrispondenza tra i gruppi, non sono state trovate differenze statisticamente significative nelle scale PedsQL, Cali9, Yapfaq a 2 settimane e 1 mese dall'intervento.

## **Conclusioni**

I dati preliminari dimostrano che la CR riduce la degenza e il fabbisogno di oppioidi al giorno 1 postoperatorio rispetto all'AS, offrendo un controllo del dolore equivalente. Ad oggi, non è possibile determinare se la CR migliori la qualità di vita del paziente rispetto all'AS.

## 1-INTRODUZIONE

Il Pectus Excavatum (PE) è la più comune malformazione della parete toracica anteriore in età pediatrica. Il trattamento del PE può essere conservativo o chirurgico in base alle caratteristiche della deformità e ai segni e sintomi del paziente.

La tecnica chirurgica più utilizzata è la procedura mininvasiva di Nuss, che consiste nell'inserimento di una o più barre retrosternali sotto guida toracoscopica.

I pazienti trattati, a seguito della procedura, riferiscono frequentemente un dolore moderato/severo post-operatorio e una limitazione dei movimenti e delle attività quotidiane. Per questo motivo si sono sviluppati dei protocolli per il trattamento del dolore post-operatorio che includono diverse tecniche antalgiche quali: l'analgisia epidurale (trattamento tipicamente utilizzato), il blocco intercostale, l'analgisia controllata dal paziente.

La crioanalgisia, ovvero il congelamento localizzato dei nervi intercostali, sembra possa avere un ruolo nel trattamento del dolore post-operatorio in pazienti con PE.

Ad oggi i risultati non sono univoci e gli effetti della crioanalgisia nella chirurgia toracica sono contraddittori: sembra che la crioanalgisia garantisca una buona riduzione del dolore postoperatorio ma possa portare anche ad un aumento del dolore a lungo termine<sup>1,2</sup>.

L'utilizzo di questa tecnica nella procedura di Nuss è un tipo di approccio piuttosto recente: negli ultimi anni sono stati condotti diversi studi e i lavori più accreditati hanno avuto luogo principalmente negli USA e in Sud America, dove vengono prevalentemente utilizzate sonde a ossido nitrico.

Nel 2020 presso l'IRCCS Gaslini è stato condotto uno studio pilota: sono stati trattati con crioanalgisia 7 pazienti con PE sottoposti alla procedura di Nuss e si è valutata l'efficacia di questa tecnica nell'alleviare il dolore post-operatorio. Il confronto tra i risultati di questo studio e la letteratura internazionale presente è leggermente complesso perché i protocolli adottati e i macchinari criogenici sono diversi da un luogo all'altro, sono state utilizzate infatti criosonde che sfruttano le proprietà fisiche dell'anidride carbonica CO<sub>2</sub>.

Nonostante la crioanalgisia si sia dimostrata uno strumento promettente per il trattamento del dolore post-operatorio nella procedura di Nuss, lo studio ha mostrato però delle limitazioni soprattutto a causa del campione esiguo di pazienti e dell'eterogeneità dei dettagli tecnici.

Lo scopo del presente studio è di confrontare il sollievo dal dolore post-operatorio e il ritorno alle normali attività nei pazienti sottoposti a riparazione del PE con o senza crioanalgesia. Come obiettivi secondari, si confronteranno il sollievo dal dolore a lungo termine, la durata dell'ipoestesia e qualsiasi altro effetto collaterale legato all'applicazione della crioanalgesia. In questo studio la criosonda utilizzata ha delle caratteristiche specifiche per la crioneurolisi intraoperatoria e sfrutta le proprietà fisiche della CO<sub>2</sub>.

### ***1-1 PECTUS EXCAVATUM***

Il PE è la più comune deformità della parete toracica anteriore che appare durante l'età pediatrica e tende a peggiorare negli anni. Tale difetto è dato da un alterato accrescimento delle cartilagini costali e dello sterno. Oltre ai problemi estetici legati alla malformazione, il paziente può lamentare segni e sintomi di compromissione della funzionalità respiratoria, causati dalla depressione sternale e dalla possibile compressione degli organi mediastinici.

#### **Epidemiologia**

Il PE rappresenta il 90% di tutte le deformità della parete toracica anteriore. L'incidenza del PE è di 1 su 400-1000 nati vivi. Esso è da 3 a 5 volte più prevalente nel sesso maschile rispetto al femminile. Il PE è nel' 84% dei casi notato nel primo anno di vita e nel resto dei casi si presenta durante la prima adolescenza<sup>3</sup>.

Nonostante il PE si manifesti la maggior parte delle volte sporadicamente, sembra probabile una predisposizione genetica: pur non avendo trovato un gene responsabile, è stata trovata una positività della storia familiare nel 43% dei casi<sup>4</sup>.

#### **Storia naturale e aspetti clinici**

Raramente si ha una spontanea risoluzione della deformità e la frequenza del miglioramento spontaneo diminuisce drasticamente dopo il primo anno di nascita. Il decorso classico è un peggioramento della depressione della parete toracica durante la rapida accelerazione della crescita nel periodo puberale<sup>5</sup>.

Tipicamente il paziente con PE si presenta con delle caratteristiche peculiari: alta statura, corporatura magra, addome piatto e spalle curve in avanti<sup>4</sup>.

#### **Sintomi**

I pazienti con PE presentano una costellazione di sintomi con diversi gradi di severità, che possono andare a incidere o meno sulla qualità di vita.

La depressione sternale, nei casi moderati e severi, può comprimere o dislocare il cuore e ridurre il volume polmonare. Il risultato di queste alterazioni anatomiche si traduce in una capacità aerobica ridotta, una tachipnea e una tachicardia sotto sforzo.

Solitamente i sintomi per i quali si richiede consulto specialistico sono l'intolleranza all'esercizio fisico con scarsa resistenza e fiato corto.

Tipicamente l'adolescente e il giovane adulto con PE lieve richiede consulto per un'alterata percezione dell'immagine corporea poiché la depressione e la distorsione della parete toracica vengono percepiti dal paziente come un "petto deformato"<sup>6</sup>.

### Valutazione

La valutazione iniziale del paziente deve comprendere una dettagliata indagine anamnestica e un accurato esame obiettivo alla ricerca di alterazioni cardiopolmonari, stimare la gravità del difetto e la presenza di anomalie associate, possibile campanello d'allarme della presenza di un quadro sindromico o di una malattia del tessuto connettivo<sup>7</sup>.

### Esame obiettivo

La diagnosi di PE si fonda su aspetti prevalentemente clinici. La morfologia del PE deve essere descritta in dettaglio, in particolare si valuterà:

- il grado di depressione sternale,
- la simmetria o asimmetria del PE,
- il punto di massima profondità del PE,
- la forma del PE: localizzata (Punch shape), diffusa (saucer shape) o allungata (grand-canyon shape)<sup>3</sup>.

All'ispezione si valuterà inoltre l'eventuale presenza di una protrusione delle arcate costali inferiori (detta anche *flaring ribs*), che può essere associata in qualche caso al PE.

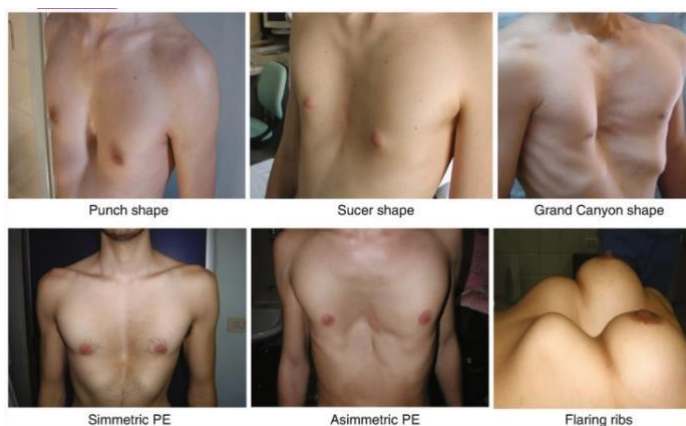


Fig. 1 Morfologia del PE<sup>8</sup>



Caratteristico è il riscontro delle *strie rubre* in regione lombare. La causa di questa manifestazione clinica non è stata trovata, ma potrebbe essere in relazione a connettivopatie o alla rapida crescita staturale del paziente.

Alla palpazione è possibile valutare l'eventuale dislocazione cardiaca e torsione sternale.

L'auscultazione del torace può rivelare segni di dislocazione cardiaca o cardiopatia. I suoni polmonari sono generalmente chiari, ma è possibile che siano diminuiti a causa della ridotta capacità polmonare di base.

## Imaging

La TC o RM del torace permettono la valutazione della severità del PE e il suo impatto sui polmoni, cuore e grandi vasi<sup>5</sup>. La RM è la tecnica di scelta perché, in aggiunta alla buona risoluzione, ha il vantaggio di evitare l'esposizione a un dosaggio elevato di radiazioni<sup>3</sup>.

Per la quantificazione oggettiva del difetto tramite l'imaging, vengono utilizzati principalmente due indici: *Indice di Haller* (HI) e l'indice di correzione (CI)<sup>9</sup>.

- HI: esso consiste nel rapporto tra il diametro trasversale del torace e il diametro anteroposteriore a livello della massima depressione sternale. Un torace normale ha HI minore di 2.5.  $HI = A / B$
- CI: questo valore rappresenta la depressione sternale in percentuale e dunque il potenziale di correzione. È ottenuto misurando la distanza tra il margine posteriore dello sterno virtualmente corretto e il margine anteriore del corpo vertebrale sottratto alla distanza tra il margine posteriore dello sterno nel punto di massima depressione e il margine anteriore del corpo vertebrale, il tutto rapportato con il primo valore e moltiplicato per 100. La correzione chirurgica del PE è consigliata in caso CI uguale o superiore al 28%<sup>10</sup>.

$$CI = [(C - B) / C] \times 100$$



Figura 2<sup>10</sup>. HI e CI

Ulteriori test diagnostici, necessari per la scelta del trattamento sono:

- *l'elettrocardiogramma e l'ecocardiogramma*; quest'ultimo permette di valutare un eventuale difetto di riempimento diastolico del cuore di destra causato dalla depressione sternale.
- *i test di funzionalità polmonare (PFT) basali e da sforzo*: le prove basali permettono di valutare l'eventuale diminuzione della capacità vitale forzata e dei volumi ventilatori massimi; le prove da sforzo valutano la capacità di esercizio massima, che potrebbe essere normale o ridotta. Nel paziente con PE il quadro tipico è quello di una malattia respiratoria restrittiva. Non è raro però che il paziente abbia un quadro di tipo ostruttivo o misto.

### **Trattamento**

Il PE può essere trattato conservativamente o chirurgicamente. La scelta del trattamento è fatta prendendo in considerazione diversi aspetti: l'età del paziente, la severità del PE e i sintomi associati<sup>8</sup>.

In particolare, in caso di PE moderato o severo, è raccomandato il trattamento chirurgico se il paziente presenta due o più dei seguenti segni:

- Anomalie cardiache e polmonari da compressione con  $HI > 3.25$
- Malattia restrittiva polmonare valutata con PFT
- Compressione cardiaca, sindrome da prolasso valvolare mitralico o anomalie di conduzione
- Intolleranza all'esercizio fisico, con scarsa resistenza e respiro corto
- Fallimento del trattamento conservativo.
- Disturbi dell'immagine corporea<sup>3 11</sup>.

### **Trattamento non chirurgico**

In caso di PE lieve i pazienti possono trarre beneficio da un trattamento non chirurgico.

### **Vacuum Bell (VB)**

Prima dell'adolescenza la parete toracica è ancora elastica e quindi è possibile che un elevatore esterno, applicato allo sterno e alla cartilagine, possa riportare la parete toracica in posizione normale<sup>12</sup>.

Il dispositivo è una ventosa in silicone collegata a una pompetta aspirante manuale che è posta sul torace del paziente a livello della depressione toracica. La finalità dello strumento è quello di creare un vuoto tra la parete toracica e la ventosa (con una

riduzione della pressione del 15% rispetto a quella atmosferica), consentendo la risalita dello sterno. In questo modo si ottiene un appianamento della depressione toracica<sup>13</sup>. Esistono vari tipi di VB che si adattano alle differenti conformazioni del torace.

Per ottenere un buon risultato con VB sono state identificate delle variabili predittive:

- Età del paziente minore di 11 anni
- Depressione toracica < 1,5 cm
- Utilizzo del dispositivo minimo per 12 mesi consecutivi, almeno per 30 minuti, due volte al giorno<sup>11 14 15</sup>.

## **Fisioterapia**

Nonostante la scarsa presenza di dati in letteratura, si è osservato come la fisioterapia sia uno strumento aggiuntivo nella prevenzione e correzione del PE, nelle possibili complicanze del post-operatorio e nel raggiungimento di un buon aspetto estetico. Per questi motivi un corretto programma riabilitativo dovrebbe essere applicato contemporaneamente al trattamento con VB<sup>16</sup>.

## **Trattamento chirurgico**

Le procedure ora in uso sono due:

*1-Procedura di Ravitch* (procedura a cielo aperto). Nel 1949 *Ravitch* pubblicò il primo articolo sul trattamento chirurgico del PE. La procedura consiste nella resezione della cartilagine sub-pericondrale, nell'osteotomia al di sotto dell'angolo del PE e nella temporanea fissazione interna a supporto dello sterno<sup>3</sup>.

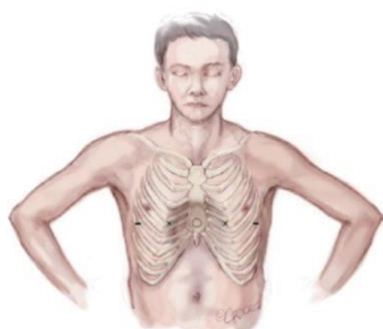
Questa procedura è ormai del tutto abbandonata nel trattamento del PE nei pazienti in età pediatrica.

*2-Procedura di Nuss* (minimally invasive repair, MIRPE, o procedura mininvasiva). Nel 1998 *Nuss et al.* pubblicarono il primo articolo sulla riparazione mininvasiva del PE che presto rivoluzionò l'approccio chirurgico e divenne il principale trattamento. Oggi la MIRPE rappresenta il "gold standard" per la riparazione chirurgica del PE in adolescenti, adulti e bambini<sup>11</sup>.

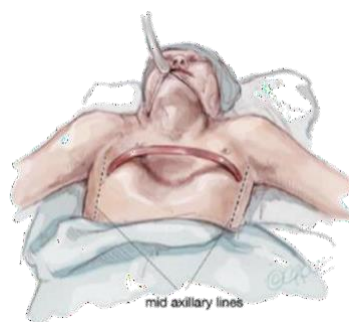
Questa tecnica si basa sulla flessibilità della parete toracica dei soggetti giovani, rendendo possibile una correzione efficace senza la necessità di una resezione della cartilagine costale o di un'osteotomia sternale. Attualmente, sebbene la procedura venga eseguita anche negli adulti, la fascia di età preferibile è quella dai 13 ai 16 anni<sup>11</sup>. La depressione sternale è sollevata con delle barre metalliche retrosternali, modellate in base alle caratteristiche della malformazione toracica. All'inizio della procedura i pazienti sono messi in posizione supina e entrambi i polmoni sono ventilati con un

tubo naso-tracheale. Viene segnato il punto di massima depressione del torace e vengono segnati con una "X" gli spazi intercostali che si trovano sullo stesso piano orizzontale del punto più profondo del PE, all'interno o medialmente alla cresta superiore della depressione, cioè proprio medialmente al punto in cui il torace inizia a cedere su ciascun lato. Infine, i siti di incisione sono segnati lateralmente tra la linea ascellare anteriore e la linea ascellare media sullo stesso piano orizzontale del punto più profondo della depressione.

Il torace viene misurato dalla linea ascellare media destra alla linea ascellare media sinistra e la barra del PE viene scelta in base a questa misura, meno 2,5 cm<sup>17</sup>



2-



3-

*La Figura 2 mostra come viene marcato il torace prima di iniziare l'intervento.*

*La Figura 3 La lunghezza della barra si determina misurando dalla linea ascellare media destra a quella sinistra e sottraendo 2,5 cm da tale misura<sup>15</sup>.*

La toracosopia, utilizzando CO<sub>2</sub> insufflata a una pressione massima di 6 mmHg, viene quindi eseguita inserendo un trocar da 5 mm sulla linea ascellare media, circa due spazi intercostali sotto l'incisione cutanea laterale destra proposta.



*La Figura 4 Il toracoscopio viene inserito nella linea ascellare media destra circa 2 spazi intercostali inferiori al sito di incisione e diretto in direzione superiore per evitare di ferire il*

Un divaricatore viene inserito nel tunnel e l'introduttore viene fatto avanzare lentamente nel tunnel con la punta rivolta posteriormente. In corrispondenza della "X" precedentemente segnata, l'introduttore viene delicatamente spinto attraverso i muscoli intercostali sotto la visione diretta della toracosopia. L'introduttore viene girato in modo che la punta sia rivolta anteriormente e fatto avanzare molto delicatamente verso il mediastino. Mantenendo la punta in costante visione,

L'introduttore viene quindi utilizzato per aprire la pleura mediastinica e creare un tunnel retrosternale

La conformazione anatomica del paziente, la severità della malformazione, e la rigidità della parete toracica, possono rendere la creazione del tunnel mediastinico più difficoltosa e potenzialmente a rischio di lesioni del cuore o dei grossi vasi mediastinici. Per ovviare a questo problema sono state sviluppate delle tecniche di elevazione sternale tramite dei verricelli, che permettono una più sicura dissezione retrosternale intratoracica e un migliore passaggio e posizionamento delle barre<sup>11</sup>.

Una volta entrato nella cavità pleurica sinistra, l'introduttore viene fatto avanzare fino alla "X" sul lato sinistro del torace e spinto delicatamente attraverso lo spazio intercostale, per poi uscire lentamente dal tunnel sottocutaneo. Per evitare lo strappo dei muscoli intercostali durante l'avanzamento, l'assistente deve inserire una fettuccia attraverso la punta dell'introduttore quando questo compare per la prima volta in corrispondenza della "X" sul lato sinistro.



Figura 5(A) Mostra l'inserimento dell'introduttore attraverso il tunnel sottocutaneo (B) Mostra l'introduttore che passa immediatamente sotto lo sterno; (C) Mostra l'introduttore che esce dal torace attraverso la distanza intercostale sinistra contrassegnata da una "X"<sup>17</sup>.

L'assistente tira quindi verso l'alto la fettuccia in direzione anteriore, mentre il chirurgo spinge sulla sua estremità in direzione trasversale. Posizionato l'introduttore, viene eseguito una "stretching" della parete toracica anteriore mantenendo l'introduttore trazione anteriore e premendo contemporaneamente posteriormente la parete toracica in particolare in corrispondenza di eventuali sporgenze irregolari. L'introduttore viene poi ritirato lentamente da destra sotto la diretta visualizzazione toracoscopica, portandosi dietro la fettuccia come guida nel tunnel retrosternale.

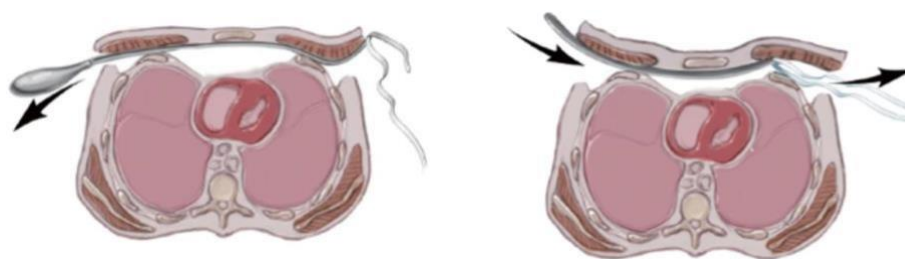
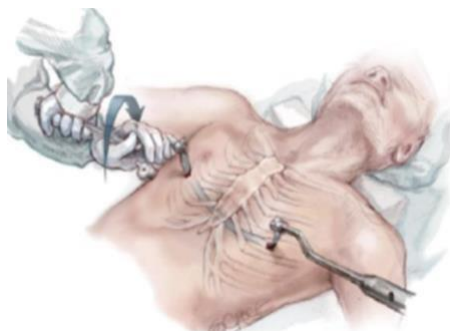


Figura 6. Dopo la procedura di elevazione della parete toracica, il nastro ombelicale viene attaccato all'introduttore che viene poi lentamente ritirato dalla cavità toracica sotto guida toracoscopica. Quando l'introduttore è fuori dal torace, il nastro viene tagliato e attaccato alla barra del PE che viene poi tirata lentamente attraverso il tunnel stinale medio con la convessità rivolta posteriormente sotto controllo toracoscopico<sup>15</sup>.

La fettuccia viene legata alla barra che era stata precedentemente modellata con forma concava, e la barra viene guidata delicatamente da destra a sinistra attraverso il tunnel retrosternale con la convessità rivolta posteriormente, trazionando leggermente la fettuccia. Dopo essere stata inserita, la barra viene ruotata di 180° attorno al proprio asse utilizzando uno strumento appositamente progettato per questo scopo, fino a sollevare lo sterno correggendo il PE.



*La Figura 7 mostra come la barra del pectus viene ruotata di 180 gradi utilizzando uno strumento appositamente progettato per questo scopo<sup>15</sup>.*

In caso di risultato non soddisfacente si possono inserire altre barre. Il numero di barre varia secondo le caratteristiche del paziente e della deformità; solitamente sono utilizzate due barre nel paziente in tarda adolescenza, con una gabbia toracica meno flessibile. Infine le barre vengono fissate: solitamente si posiziona almeno uno stabilizzatore e si fanno suture multiple di fissazione pericostale (assorbibili o non riassorbibili), passate con ago *Endoclose* in visione toracoscopica<sup>18</sup>. In alternativa alla fissazione pericostale, se le barre sono due si possono fissare tra loro tramite uno stabilizzatore unico cui si avvitano entrambe le barre (fissazione a “bridge”).

Al termine della procedura, i polmoni vengono riespansi sotto visione toracoscopica, collegando un drenaggio al trocar toracoscopico, collegato con sistema con valvola ad acqua, che consente l'evacuazione del pneumotorace residuo, mentre l'anestesista aumenta la pressione di ventilazione. Quando i polmoni sono ben espansi, il trocar viene estratto e non viene lasciato alcun drenaggio. Al termine della procedura, si utilizza un'ecografia toracica (o una radiografia del torace) per escludere un pneumotorace significativo. Nelle prime 24 ore viene eseguita una radiografia del torace per escludere complicazioni e controllare la corretta posizione della barra<sup>18</sup>. Le barre vengono rimosse dopo circa 3 anni dall'inserimento per garantire un minore rischio di recidiva<sup>3</sup>.

## **Complicanze**

In una metanalisi condotta da *Kangaratnam et al.* si è visto come il rischio di complicanze di entrambe le tecniche chirurgiche sia bassa e di frequenza simile<sup>19</sup>.

In uno studio condotto all'Istituto Giannina Gaslini dove sono stati valutati 600 pazienti sottoposti a MIRPE dal 2005 al 2020 si è osservato che le complicanze intraoperatorie ( lesione pericardica, polmonare, pneumotorace e sanguinamento) sono rare (0,3 %) e dipendono soprattutto dalla curva di apprendimento dell'operatore; le complicanze post-operatorie invece sono indipendenti dalla curva di apprendimento dell'operatore (14,97%) e sono rappresentate principalmente da: dislocazione delle barre (5%), versamento pleurico (3,8%), infezione di ferita e lesione da decubito causata dallo stabilizzatore (3,2%)<sup>18</sup>.

## ***1-2 DOLORE***

Il dolore è un'esperienza sensoriale ed emozionale spiacevole associata a danno tissutale in atto o potenziale. Le diverse intensità e qualità del dolore sono modulate dalla sua componente cognitivo- affettiva<sup>20</sup>.

La procedura di Nuss può provocare un dolore post-operatorio significativo, difficile da trattare se non viene gestito con attenzione. Oltre a prevenire le complicanze mediche e chirurgiche, è necessaria dunque un'appropriata gestione del dolore postoperatorio, per aiutare i pazienti a riacquistare le funzionalità e accelerare il recupero<sup>1</sup>.

## **Valutazione del dolore**

Le scale di valutazione del dolore sono state accettate come gli strumenti più accurati e affidabili per la misurazione del dolore e della risposta alla terapia antalgica<sup>21</sup>.

Esistono due gruppi di scale: le multidimensionali e le unidimensionali. Quest'ultime non possono essere viste come uno strumento di valutazione completa del dolore, in quanto misurano solo l'intensità del dolore.

Le scale unidimensionali comunemente utilizzate sono:

- 1- *Scala analogica visiva (VAS)*: è lo strumento più utilizzato per stimare l'intensità del dolore e l'entità del sollievo dallo stesso. È costituita da una linea predeterminata lunga 10 cm, dove l'estremità sinistra corrisponde a "nessun dolore", mentre l'estremità destra a "peggior dolore possibile". Al paziente è chiesto di tracciare sulla linea un segno che rappresenti il livello di dolore provato. Il punteggio viene calcolato in mm dell'estremo che

corrisponde alla minima intensità<sup>21</sup>.

2- *Scala numerica (NRS)*: è una scala unidimensionale a 11 punti che valuta l'intensità del dolore nell'adulto. Il paziente indica l'intensità del proprio dolore verbalmente o disegnando un cerchio sul numero che meglio lo descrive. La scala è composta da una linea orizzontale, con un intervallo che va da 0 a 10, corrispondenti rispettivamente a “nessun dolore” e “peggior dolore immaginabile”<sup>21</sup>.

3- *Scala descrittiva (VRS)*: è composta da una lista di descrittori che identificano il grado di intensità del dolore. Generalmente la scala va da “nessun dolore” a “dolore grave” o “dolore molto intenso”, passando per una serie di aggettivi intermedi<sup>21</sup>.

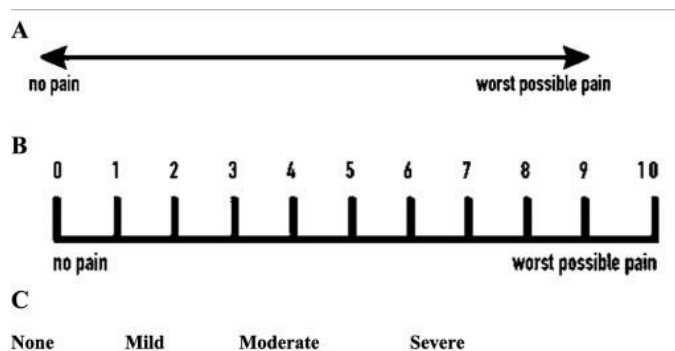


Fig.8: A-VAS B-NRS C-VRS

### **Gestione del dolore post-operatorio**

Il mancato controllo del dolore post-operatorio può ritardare il recupero dall'intervento chirurgico, aumenta l'ansia del paziente e dei familiari, ritarda la partecipazione al trattamento fisioterapico e aumenta la durata della degenza ospedaliera. La gestione del dolore post operatorio è stata ampiamente studiata, tuttavia non c'è ancora consenso su un singolo migliore approccio nel trattamento dei pazienti sottoposti a MIRPE<sup>1</sup>.

### **Analgesia sistemica**

I farmaci utilizzati nel trattamento del dolore post-operatorio sono il paracetamolo, i FANS/COX-2, gli oppioidi deboli, gli oppioidi forti e gli anestetici locali associati o meno ad adiuvanti. Tali farmaci possono essere utilizzati singolarmente o in associazione tra loro, per sfruttarne i differenti meccanismi e siti d'azione. La



somministrazione dei farmaci deve avvenire in maniera adeguata e conforme alle leggi di farmacocinetica, farmacodinamica e farmacogenetica<sup>22</sup>.

- Il *paracetamolo* ha dimostrato grande efficacia come analgesico, senza significativi eventi avversi. Inibisce la sintesi centrale di prostaglandine, con un effetto analgesico e antipiretico. È un farmaco sicuro con poche controindicazioni. Essendo però metabolizzato dal fegato, occorre cautela in caso d'insufficienza epatica. La combinazione di paracetamolo e morfina è in grado di ridurre del 20-33% la dose giornaliera di oppioidi<sup>22</sup>. La combinazione di tramadolo e paracetamolo ha dimostrato grande efficacia nel controllo del dolore post operatorio<sup>22</sup>.
- I *FANS* sono indicati in caso di dolore moderato. Sono degli inibitori dell'enzima ciclossigenasi e diminuiscono i livelli di prostaglandine prostaciline e trombassano. Riducono la dose di oppioidi, se usati in combinazione, per il controllo del dolore severo. Nonostante gli effetti collaterali principali quali gastrolesività, nefrotossicità, broncocostrizione, inibizione dell'aggregazione piastrinica, il beneficio dei FANS supera il rischio di complicanze<sup>22</sup>.
- I *gabapentinoidi* includono pregabalina e gabapentina, sono degli analoghi del gaba, coadiuvanti efficaci per la chirurgia toracica e in grado di ridurre nausea e vomito post operatorio, per la diminuzione dell'uso di morfina<sup>22</sup>.
- Gli *oppioidi* sono i farmaci indicati per il trattamento del dolore post-operatorio moderato/severo.

La *morfina* è il farmaco capostipite di questa classe di farmaci. È di costo molto basso e non ha particolari controindicazioni. In quanto agonista puro per i recettori degli oppioidi non ha un effetto tetto in termini di efficacia analgesica, ma i limiti al suo utilizzo sono imposti dall'insorgenza degli effetti collaterali tipici degli oppioidi quali: nausea e vomito, sedazione, depressione respiratoria, prurito, rallentamento della peristalsi, ritenzione urinaria, iperalgesia paradossa<sup>22</sup>.

### **Analgesia multimodale**

L'aumento del consumo di oppioidi ha portato una maggior consapevolezza del rischio di dipendenza e di sovradosaggio di questi farmaci. Per questo motivo è preferibile

un'analgia multimodale<sup>22</sup>. Esistono due tipi di approcci di analgesia multimodale: la "preventive" e la "preemptive". Entrambi i metodi mirano a ridurre la sensibilizzazione centrale da interventi chirurgici e la necessità complessiva di analgesici nel postoperatorio.

- L'analgia "preemptive" si riferisce a farmaci e terapie somministrate prima dell'incisione chirurgica. Mira a ridurre i mediatori dell'infiammazione rilasciati in risposta a traumi chirurgici, tuttavia la sua efficacia non è chiara<sup>23</sup>.

- L'analgia "preventive" è un approccio multimodale volto a ridurre l'uso generale di analgesici e ha dimostrato di essere il metodo più efficace per il trattamento del dolore postoperatorio. L'analgia preventiva mira a ridurre sia le risposte nella fase incisionale, sia nella fase infiammatoria successiva all'intervento chirurgico. Intervendo in fase preoperatoria, intraoperatoria e proseguendo con un approccio multimodale dopo l'intervento, l'analgia preventiva può ridurre l'uso generale di oppioidi e la necessità di farmaci antidolorifici supplementari<sup>23</sup>.

La gestione del dolore acuto dovrebbe avvenire in modo graduale. Per il dolore lieve, le terapie iniziali dovrebbero includere una combinazione di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) e paracetamolo. Per il dolore moderato, si raccomanda di aggiungere oppioidi orali ai farmaci di base somministrati. Per il dolore intenso, sono raccomandati gli oppioidi per via endovenosa<sup>22</sup>.

Infine, la mobilizzazione precoce e la terapia fisica dopo l'intervento chirurgico sono importanti: aiutano a ridurre le complicanze postoperatorie osservate con un riposo a letto prolungato<sup>1</sup>.

### **Patient controlled analgesia (PCA)**

La PCA endovenosa è un metodo per il trattamento del dolore postoperatorio che permette al paziente di autosomministrarsi dosi prestabilite di analgesico al bisogno. La PCA endovenosa con oppioidi garantisce una migliore analgesia e una maggiore soddisfazione del paziente rispetto ai trattamenti convenzionali con oppioidi per via parenterale, tuttavia, non determina una riduzione nel consumo di oppioidi o una ridotta incidenza di effetti collaterali correlati. La PCA può essere programmata secondo due modalità:

- somministrazione a richiesta, autosomministrata in maniera intermittente;
- infusione continua basale più la auto-somministrazione a richiesta del paziente.

La dose-bolo ottimale dovrebbe fornire un buon controllo del dolore con minimi effetti collaterali. Dosi più basse potrebbero risultare inefficaci, mentre dosi maggiori sono associate ad un incrementato rischio di depressione respiratoria<sup>22</sup>.

### **Analgesia epidurale (EA)**

L'EA è ottenuta previo posizionamento di un catetere all'interno dello spazio peridurale, sfruttando l'effetto di farmaci quali gli anestetici locali con o senza oppioidi e adiuvanti. È una tecnica ampiamente diffusa sia per interventi di chirurgia maggiore nell'adulto che in età pediatrica. Gli anestetici locali più utilizzati per via epidurale a scopo antalgico sono rappresentati da ropivacaina e levobupivacaina o la miscela racemica bupivacaina<sup>22</sup>.

### ***Applicazioni cliniche***

L'EA ha dimostrato la sua valenza nella chirurgia toracica, intra-addominale e della colonna vertebrale, nelle condizioni in cui non sia necessario un rilassamento muscolare. È una tecnica utilizzata anche per la gestione del dolore intra e post-operatorio. Può ridurre il rischio chirurgico e la morbilità di alcune popolazioni di pazienti. Infine è stato dimostrato che riduce le complicanze polmonari come l'atelettasia e il ritorno della funzionalità intestinale nel post-operatorio<sup>24</sup>.

### **CONTRONDICAZIONI ASSOLUTE**

- Rifiuto del paziente
- Batteriemia
- Infezione locale nel sito dell'iniezione
- Diatesi emorragica o terapia anticoagulante
- Ipertensione endocranica

### ***Procedura***

La procedura è totalmente sterile, come primo passo richiede quindi un'accurata disinfezione della cute della zona interessata della schiena. Successivamente viene somministrata al paziente un'anestesia locale per annullare il dolore legato all'iniezione. L'anestesista procede quindi all'inserimento dell'ago da epidurale e con l'aiuto di una siringa riempita di soluzione fisiologica, arriva a raggiungere lo spazio epidurale. Una volta raggiunto verrà fatto passare attraverso l'ago un catetere che rimane in sede mentre l'ago viene subito estratto.

### ***L'analgesia epidurale nel PE***

Nei pazienti sottoposti a MIRPE, l'utilizzo dell'EA nel periodo post operatorio può portare a dei vantaggi: quello principale è una precoce ripresa fisica, che permette al paziente di eseguire la terapia fisioterapica quasi immediatamente dopo l'intervento<sup>25</sup>. È inoltre efficace nel minimizzare la riduzione della funzione del diaframma rendendo le complicanze polmonari meno frequenti. Inoltre il blocco del simpatico a livello toracico riduce le complicanze cardiocircolatorie e l'incidenza di infarto miocardico<sup>22</sup>. Fornisce inoltre una terapia del dolore mirata al fine di evitare effetti collaterali sistemici correlati all'utilizzo degli oppioidi quali: nausea, vomito, prurito e depressione respiratoria<sup>25</sup>.

Nonostante i noti vantaggi è sempre importante, prima di decidere di posizionare un catetere peridurale, valutare il rapporto costi/benefici per ogni singolo paziente in quanto l'analgesia epidurale non è scevra di rischi. Tra le complicanze più importanti si ha:

- Ematoma epidurale (raccolta di sangue a seguito dell'involontaria lesione di un vaso venoso)<sup>19</sup>
- Sindrome della cauda equina, paralisi, lesioni midollari intra-procedurali<sup>19</sup> in uno studio condotto da *Nuss et. Al.* sono stati valutate le complicanze precoci nei pazienti operati per PE dal 1987 al 2012, e in alcuni pazienti si è verificata una paralisi temporanea causata dal catetere epidurale, per questo motivo questa tecnica analgesica è stata successivamente abbandonata<sup>17</sup>
- Vescica neurologica: scomparsa dello stimolo della minzione che richiede un aumento dei giorni di degenza in ospedale e di utilizzo del catetere vescicale
- Altri effetti collaterali lievi: nausea e vomito, mal di testa e mal di schiena, infezione del sito di iniezione<sup>22,25</sup>
- Ipotensione e compromissione emodinamica, per un possibile danno della catena simpatica a livello toracico<sup>25</sup>.

L'EA nel trattamento del dolore post operatorio dopo la procedura di Nuss, può non fornire un completo sollievo dal dolore e occasionalmente potrebbe dare un'analgesia monolaterale anziché bilaterale che porterà ad un'assunzione di dosi supplementari di oppioidi via PCA o per via endovenosa<sup>1</sup>. Nello studio randomizzato di *St. Peter et al.*<sup>26</sup> non è stato riscontrato inoltre nessun beneficio rispetto alla PCA.

### 1-3 CRIOANALGESIA

Nel trattamento del dolore postoperatorio, l'equilibrio tra un'adeguata analgesia e i potenziali effetti collaterali è difficile da raggiungere: la crioanalgesia, ovvero il congelamento localizzato dei nervi intercostali, sembra in grado di offrire un'adeguata analgesia sia a breve che a lungo termine<sup>27</sup>.

L'utilizzo di basse temperature per l'analgesia è stato adottato nella pratica clinica per molti anni, con il primo resoconto scritto risalente a Ippocrate. La moderna crioanalgesia fu sviluppata da *Cooper et al.* nel 1962. Nel 1976 venne pubblicato il primo documento mostrante i benefici: *Lloyd et al.* dimostrarono una significativa riduzione del dolore in 52 dei 64 pazienti con dolore intrattabile trattati con crioanalgesia<sup>25</sup>. La metodica è migliorata successivamente negli anni.

### Fisiopatologia

La procedura è basata sull'applicazione di una crio-sonda che sfrutta il principio fisico dell'effetto Joule-Thompson, secondo il quale la temperatura di un gas reale (diossido di carbonio o monossido d'azoto) aumenta o diminuisce in seguito ad una compressione o ad una espansione condotta ad entalpia costante. La distanza media tra le sue molecole aumenta e data la presenza di forze attrattive intermolecolari, l'espansione causa un aumento di energia potenziale del gas. L'aumento di energia potenziale produce quindi una diminuzione dell'energia cinetica e conseguentemente una diminuzione di temperatura del gas che, compresso ad alta pressione (4000-6000 kPa) dallo strumento, si espande rapidamente all'interno del bulbo della crio-sonda, la quale rilascia nell'atmosfera lo stesso gas a bassa temperatura (-50/70°C) concentrato sull'estremità della sonda stessa.

Questa tecnica è applicata direttamente sul tessuto organico, ovvero sulla superficie dei nervi periferici.

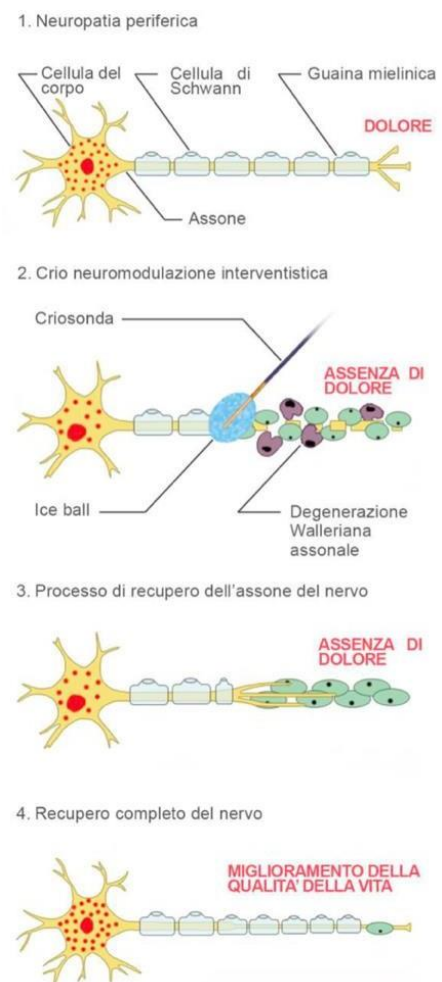


Fig.9 Meccanismo fisiopatologico di crioanalgesia

L'applicazione del freddo interrompe la struttura nervosa con perdita di continuità assonale, lasciando intatti la guaina mielinica e l'endonevrio. Questa lesione neurale provoca blocco della conduzione, degenerazione walleriana e rigenerazione assonale prevedibile nel tempo, con ripristino della funzione nervosa e senza rischio di formazione di neuromi. Il congelamento dei rami nervosi bersaglio provoca la cessazione della conduzione degli impulsi dolorifici. L'intensità e la durata dell'effetto analgesico dipendono dal grado di danno da freddo e viene solitamente misurata in settimane o mesi<sup>27,29</sup>

### **Applicazioni cliniche**

I dati della letteratura supportano l'applicazione della crioanalgesia per la gestione del dolore in una varietà di nevralgie e diverse altre condizioni con risultati favorevoli in numerose condizioni dolorose persistenti e intrattabili, in particolare se mediate da un nervo periferico identificato con sicurezza come sede causale<sup>28</sup>.

La crioanalgesia recentemente è stata applicata in numerose altre applicazioni quali: il trattamento del dolore dell'arto fantasma, per la terapia del dolore pelvico da cancro refrattario ai trattamenti tradizionali e per la riduzione di peso e il miglioramento della qualità di vita nei pazienti obesi<sup>30 31 32</sup>.

Esempi di crioanalgesia percutanea sono: trattamento del dolore cutaneo da accesso venoso, dolore neuropatico da riattivazione di Herpes Zoster, aspirato liquido sinoviale<sup>28</sup>.

Infine la crioanalgesia viene spesso utilizzata per trattare una varietà di condizioni di dolore cronico: essendo una terapia che permette di diminuire il consumo di oppioidi e avendo una durata d'azione prolungata, può offrire un'altra potenziale opzione per la gestione del dolore postoperatorio<sup>1</sup>.

L'applicazione intraoperatoria di questa tecnica ha mostrato però risultati contraddittori: una buona riduzione del dolore postoperatorio ma anche un aumento del dolore a lungo termine. In uno studio randomizzato in doppio cieco su 55 pazienti sottoposti a toracotomia posterolaterale ha descritto che la crioanalgesia ha fornito un sollievo dal dolore post-chirurgico superiore rispetto all'assistenza standard e una riduzione delle complicanze chirurgiche<sup>2</sup>.

D'altra parte, il dolore postoperatorio a lungo termine può peggiorare: uno studio randomizzato in doppio cieco su 42 pazienti dopo toracotomia posterolaterale ha riscontrato un aumento dei punteggi del dolore nei pazienti sottoposti a crioanalgesia a otto settimane<sup>33</sup>.

## **Controindicazioni e complicanze**

Le controindicazioni generale della crioanalgesia sono: diatesi emorragica, infezione nel sito di applicazione e paziente non collaborante.

Potrebbero inoltre presentarsi delle complicanze in base a dove questa tecnica viene applicata: rischio di iperpigmentazione/depigmentazione cutanea, alopecia (in caso di trattamento in zona sovra orbitaria), dolore e danno delle strutture adiacenti e rischio di pneumotorace o nevralgia moderata/severa (in caso di applicazione della crioanalgesia ai nervi intercostali)<sup>28</sup>.

## **La crioanalgesia nel PE**

Recentemente, la crioanalgesia è stata proposta e applicata, con lo scopo di prevenire dolore post operatorio dopo riparazione del PE e i risultati pubblicati sono stati incoraggianti<sup>34</sup>. In una serie di casi retrospettivi, studi di coorte e randomizzati, sono stati valutati gli effetti della crioanalgesia con criosonde che sfruttano le proprietà dell'ossido nitrico (NO), eseguita prima del posizionamento delle barre. Dopo aver posizionato la criosonda attraverso un'incisione cutanea, sotto guida toracoscopica sono trattati 4-5 nervi su ciascun lato: il nervo intercostale a livello dell'inserzione della barra, i 2 nervi sopra e 2 nervi sotto. A ogni livello, la sonda è tenuta in contatto con il nervo intercostale prescelto per circa 2 minuti a una temperatura di - 70° C. Dopo il ciclo di congelamento, la sonda viene fatta scongelare in pochi secondi e staccata dal tessuto senza trazione.

Tutti gli Autori (<sup>35-42</sup>) hanno concluso che i pazienti trattati con crioanalgesia hanno avuto una degenza ospedaliera più breve rispetto a quelli trattati con l'EA toracica.

Recentemente due studi retrospettivi hanno riscontrato come l'utilizzo di questa tecnica nella MIRPE, porti ad un miglior controllo del dolore post operatorio, un minore consumo di oppioidi e un minor tempo di degenza intraospedaliera<sup>43,44</sup>.

Infine, due studi pubblicati nel 2022 hanno valutato come un protocollo analgesico multimodale per la gestione del dolore nel trattamento post-operatorio nella procedura di Nuss, dia risultati migliori rispetto alla sola crioanalgesia.

In particolare, lo studio prospettico di *W. Di Fiore et al.*, condotto su 40 pazienti sottoposti a MIRPE dal 2019 al 2021, ha mostrato come la crioanalgesia intercostale combinata al blocco intercostale con bupivacaina e a un protocollo analgesico pre- e post-operatorio, abbia permesso una dimissione al primo giorno post-operatorio del paziente, un'eccellente gestione del dolore senza l'utilizzo di oppioidi per via endovenosa. Non sono stati inoltre riscontrati casi di dolore cronico neuropatico<sup>45</sup>.

Lo studio comparativo di *Retting et al.* ha confrontato i pazienti sottoposti alla Procedura di Nuss trattati con crioanalgesia e ai pazienti trattati con un protocollo multimodale che includeva il blocco intercostale: l'approccio multimodale ha permesso la dimissione il giorno stesso dell'intervento senza esiti avversi e ritorni imprevisti in ospedale<sup>46</sup>.

In entrambi gli studi sono presenti delle limitazioni, come la limitata dimensione del campione analizzato e una mancanza d'informazioni dettagliata sul consumo degli analgesici, saranno necessari dunque ulteriori studi per confermare questi risultati.

### **Esperienza europea**

In Europa l'unica esperienza clinica con crioanalgesia applicata alla correzione del PE è quella pubblicata recentemente dal gruppo dell'Istituto Gaslini di Genova. È uno studio pilota che analizza i risultati del trattamento con crioanalgesia in pazienti operati di MIRPE tra novembre 2019 e gennaio 2020 e successivi follow-up. Lo studio include 7 pazienti in età adolescenziale. Sono state utilizzate sonde per crioblazione progettate specificamente per l'uso toracoscopico. A differenza delle sonde utilizzate nei lavori scientifici precedentemente citati realizzati in America, il sistema CRYO-S PAINLESS utilizzato all'Istituto Gaslini è un sistema di crioanalgesia in grado di sfruttare le prestazioni fisiche dell'anidride carbonica (CO<sub>2</sub> a -78°C) con l'utilizzo di criosonde dedicate, atraumatuche a punta smussa. La sonda è stata realizzata per garantire delle migliori prestazioni e il massimo livello di sicurezza, poiché a differenza delle sonde precedenti l'effetto crioanalgesico è concentrato esclusivamente sulla punta della sonda. In tal modo non vi è il rischio di lesioni cutanee o viscerali in caso di contatto con l'asta della sonda, che non deve essere pertanto isolata

I pazienti dello studio di cui sopra erano tutti trattati con crioanalgesia in anestesia generale e intubati con un tubo tracheale a doppio lume

Sono stati trattati cinque nervi intercostali per lato, la punta della criosonda è stata posta esattamente al margine inferiore della costa su cui decorre il nervo intercostale che si desidera trattare. La crioanalgesia è stata eseguita su ciascun lato del torace, prima sul lato destro e poi sul lato sinistro.





*Fig.10 Visione toracoscopica della formazione della sfera di ghiaccio<sup>46</sup>*

Al termine della crioanalgesia è stata avviata la ventilazione polmonare bilaterale ed è stata eseguita la MIRPE. I pazienti trattati sono stati seguiti per 6 mesi e hanno riportato un buon profilo di sollievo dal dolore senza effetti collaterali rilevanti. Nonostante le molte limitazioni con questi risultati preliminari,

principalmente a causa del piccolo campione di pazienti e dell'eterogeneità dei dettagli tecnici, il risultato conferma che la crioanalgesia è uno strumento promettente per il trattamento del dolore post-operatorio della MIRPE<sup>47</sup>.

## **2- DISEGNO DI STUDIO**

### **2-1 PREMESSA**

L'Istituto Gaslini ha una grande esperienza nel trattamento del PE<sup>18</sup>, con una casistica globale di 702 casi trattati con MIRPE dal 2005 al 2022. Il protocollo per il trattamento del dolore è:

1. EA per 72h dopo chirurgia
2. PCA di morfina
3. FANS (ketorolac o ibuprofene)
4. Paracetamolo al bisogno

Nei pazienti che rifiutano l'EA o in quelli in cui l'epidurale non può essere inserita per motivi tecnici o si sposta nel primo periodo postoperatorio, la PCA di morfina è regolata con un'infusione di fondo. Alcuni pazienti ricevono anche gabapentin perioperatorio, come parte di un programma di analgesia multimodale.

Nonostante la complessità del programma di analgesia sopra descritto, i pazienti possono avvertire un forte dolore nel primo periodo postoperatorio e un dolore persistente fino a 6-12 mesi dopo l'intervento. Inoltre, molti pazienti riferiscono importanti limitazioni di movimento, alterazione del ritmo sonno/veglia, limitata capacità di mantenere la posizione seduta per tutto il tempo e ritardo nella ripresa delle attività sportive. I fattori di rischio per il dolore persistente non sono ancora stati identificati.

Basandosi sulla vasta esperienza di trattamento del PE e sullo studio pilota recentemente eseguito con la crioanalgesia, si è ipotizzato che la crioanalgesia potrebbe fornire un miglior sollievo dal dolore postoperatorio rispetto allo standard di cura (analgesia sistemica).

Lo scopo del presente studio è di confrontare il sollievo dal dolore post-operatorio e il ritorno alle normali attività nei pazienti sottoposti a riparazione del PE con o senza crioanalgesia. Come obiettivi secondari, si confronteranno il sollievo dal dolore a lungo termine e il ritorno alle normali attività, la durata dell'ipoestesia e qualsiasi altro effetto collaterale legato all'applicazione della crioanalgesia.

## 2-2 SINOSSE DELLO STUDIO

|                                 |   |
|---------------------------------|---|
| <b>Titolo</b>                   | Cryoanalgesia for pain management after pectus excavatum repair. <b>COPPER study (Cryoanalgesia Or Pain management after Pectus Excavatum Repair):</b> a randomized controlled trial.   |
| <b>Obiettivi</b>                | Determinare se la crioanalgesia sia migliore dello standard di cura (EA) in termini di sollievo dal dolore e ritorno alla vita normale 2 settimane dopo l'intervento, nei pazienti di età superiore ai 12 anni sottoposti a crioanalgesia per la riparazione del PE.  |
| <b>Design</b>                   | Studio randomizzato, controllato, a gruppi paralleli, monocentrico.   |
| <b>Popolazione e intervento</b> | 88 pazienti di età superiore ai 12 anni in lista operatoria per la riparazione del PE. Dopo la randomizzazione, i pazienti riceveranno la crioanalgesia intraoperatoria o lo standard di cura (EA).   |
| <b>Risultato primario</b>       | PedsQL scale (23 item) due settimane dopo l'intervento.   |
| <b>Risultati secondari</b>      | I pazienti sono seguiti per 6 mesi dopo l'intervento per determinare il tempo di ritorno alla vita normale e l'insorgenza di qualsiasi complicazione legata all'uso della crioanalgesia. Le scale di valutazione numerica NRS, CALI9 e YAPFAQ sono misurate a scadenze fisse per determinare l'intensità del dolore e le limitazioni dovute al dolore. Saranno riportati i fattori di rischio per il dolore prolungato e il tempo necessario per raggiungere i criteri di dimissione dall'ospedale. |

Si tratta di uno studio prospettico, monocentrico, randomizzato e controllato. I pazienti sono assegnati in modo casuale a uno dei due bracci di studio: crioanalgesia o standard di cura (EA). I pazienti sono informati sull'assegnazione del braccio di studio.

## **2-3 OBIETTIVI DELLO STUDIO**

Lo scopo del presente RCT è determinare se la crioanalgesia migliora lo standard di cura (EA) nel controllare il dolore post-chirurgico e nel facilitare il ritorno alle normali attività due settimane dopo la riparazione del PE.

### **Obiettivo primario**

L'obiettivo primario del presente studio è determinare se la crioanalgesia migliora lo standard di cura dopo la riparazione del PE. L'endpoint primario è misurato con il PedsQL self-report 23 item<sup>48</sup> per adolescenti (13-18 anni) e giovani adulti (18-25 anni), due settimane (14 giorni) dopo l'intervento. Viene valutato anche lo *Scarto PedsQL*, ossia la differenza in percentuale tra la scala PedsQL prima dell'intervento (*PedsQL basale*) e la PedsQL al giorno 14 post-operatorio. Questo dato valuta di quanto la qualità di vita va a diminuire dopo 14 giorni dall'intervento

### **Obiettivi secondari**

Gli obiettivi secondari valutano se, nei pazienti sottoposti a riparazione del PE, la crioanalgesia migliora lo standard di cura (analgesia epidurale) in termini di:

1. Scala YAPFAQ<sup>49</sup> (una scala per la valutazione delle limitazioni dell'attività nei bambini e negli adolescenti)
2. Qualità intraoperatoria della crioanalgesia: definita come la possibilità di eseguire la crioablazione in 10 nervi (5 per lato) durante l'intervento. Verranno segnalate eventuali difficoltà oggettive.
3. Dolore postoperatorio dopo l'intervento e fino alla dimissione dall'ospedale e necessità di farmaci analgesici al bisogno, utilizzando la scala del dolore NRS (da 0 a 10). Il dolore sarà definito come:
  - intensità del dolore (il peggiore NRS nelle ultime 24 ore),
  - frequenza del dolore (per niente; uno al giorno, 2-3 volte, >3 volte),
  - durata del dolore (<1 ora, alcune ore; metà della giornata; tutto il giorno) e
  - farmaci per il dolore (consumo totale di morfina e numero di farmaci di soccorso).
4. Giorni fino al raggiungimento dei criteri di dimissione ospedaliera

5. Prolungamento dell'ipoestesia toracica e tempo di ritorno alla normale sensibilità cutanea.
6. Punteggio del dolore e frequenza del dolore a casa. Verrà misurato ogni 24 ore per le prime 2 settimane dopo l'intervento. Il dolore sarà misurato utilizzando la scala NRS (da 0 a 10) e definito come:
  - intensità del dolore,
  - frequenza del dolore,
  - durata del dolore,
  - farmaci per il dolore (numero cumulativo di farmaci assunti per il controllo del dolore).
7. Qualità della vita: PedsQL self-report 23 item adolescenti (13-18 anni) e giovani adulti (18-25 anni) ogni settimana per le prime 2 settimane dopo l'intervento, poi mensilmente fino a 6 mesi.
8. CALI 9<sup>50</sup> (una scala per la valutazione dell'attività e delle limitazioni nei bambini e negli adolescenti con dolore cronico post-operatorio).
9. Qualsiasi effetto collaterale e complicazione correlata alla crioablazione/crioanalgesia: allodinia, anestesia, iperalgesia, iperaestesia, effetti collaterali riferiti dai pazienti. Sarà valutato con una visita a 3-6 mesi dall'intervento.
10. Fattori di rischio associati a dolore prolungato/persistente (più di due settimane e fino a 6 mesi) o Cali 9 e YAPFAQ a 2 settimane dall' intervento.
11. Tempo di ritorno dei pazienti ai valori basali (NRS, PedsQL, CALI9, YAPFAQ) in ciascun gruppo di assegnazione.

### **3- MATERIALI E METODI**

#### ***a- Popolazione in studio***

L'obiettivo è quello di includere i pazienti sottoposti a riparazione del PE con la tecnica Nuss.

#### ***b- Setting***

Lo studio è condotto presso l'Ospedale Gaslini di Genova, da uno staff composto da chirurghi, anestesisti e infermieri del servizio del dolore acuto con una vasta esperienza nel trattamento del PE. Dopo la randomizzazione, ogni paziente è assegnato al gruppo sperimentale (crio-analgesia) o al gruppo di analgesia standard (senza crio-analgesia). Tutti i pazienti di entrambi i gruppi ricevono un'analgesia al bisogno per il trattamento del dolore acuto e dirompente.

#### ***c- Criteri d'inclusione***

- Pazienti sottoposti a riparazione del PE con tecnica Nuss
- Età pari o superiore a 12 anni
- Consenso informato firmato per la crioanalgesia

#### ***d- Criteri di esclusione***

- Età inferiore a 12 anni
- Rifiuto di ricevere crioanalgesia o EA come sollievo primario dal dolore
- Qualsiasi controindicazione alla crioanalgesia
- Difficoltà di follow-up per motivi geografici e/o per l'impossibilità da parte del paziente di capire come effettuare l'autovalutazione.

#### ***e- Codice d'identificazione del partecipante***

Ai partecipanti viene assegnato un codice di identificazione del partecipante (*Participant ID*) nel momento in cui acconsentono a prendere parte allo studio: l'ID del partecipante sarà assegnato in base a una lista di randomizzazione predeterminata. I dati sono raccolti su una scheda di segnalazione cartacea (CRF) e poi trasferiti in un database elettronico.

Le autovalutazioni sono condotte con una scheda di segnalazione elettronica disponibile attraverso un'applicazione dedicata. I pazienti ricevono notifiche regolari sia sul cellulare che via e-mail per compilare i questionari dedicati. I dati recuperati attraverso l'applicazione sono archiviati in un database.

### ***f- Dimensione del campione***

La dimensione iniziale del campione si basa sull'ipotesi che il punteggio complessivo della misura di outcome primaria PedsQL mostri un miglioramento medio di 20 punti [SD = 30]. Per testare l'ipotesi nulla di parità di trattamento a  $\alpha = 0.05$  con una potenza dell'80% e ipotizzando un tasso di abbandono uniforme del 10%, è stato calcolato che sarebbero stati sufficienti 44 pazienti per ciascun gruppo.

### ***g- Randomizzazione***

Dopo l'inclusione, i pazienti sono assegnati in modo casuale al gruppo di intervento (crioanalgesia) o all'analgesia standard (senza crioanalgesia) in un rapporto di 1:1.

### ***h- Protocollo chirurgico***

I pazienti con PE vengono valutati pre-operatoriamente dal punto di vista clinico e strumentale con le seguenti indagini:

- Ecocardiografia
- Spirometria
- RM del torace

Vengono anche studiate le allergie del paziente e della famiglia. In caso di anamnesi positiva per allergie, vengono eseguiti test allergici per i metalli. Se l'allergia ai metalli risulta positiva, vengono inserite barre di titanio.

I pazienti vengono ricoverati in ospedale il giorno stesso dell'intervento.

Nel periodo post-operatorio, i pazienti sono seguiti quotidianamente dal team del dolore e dal fisioterapista fino alla dimissione.

Il follow-up post-operatorio consiste in una valutazione clinica a 1-3 mesi, 6, 12, 24 mesi.

### ***i- Descrizione della sonda***

Il dispositivo medico Cryo-S Painless è fabbricato dall'azienda Metrum Cryoflex. Il mezzo di lavoro con cui funziona è il diossido di carbonio CO<sub>2</sub> (-78°C).

La sonda utilizzata ha delle caratteristiche specifiche per la crioneurolisi intraoperatoria:

- Diametro 12G
- 29 cm di lunghezza
- Porzione distale incurvata
- Punta apicale atraumatica



*Fig.11 Criosonda*

La sonda criogena consiste in una cannula cava contenente un tubo di calibro inferiore. Il gas (CO<sub>2</sub>) pressurizzato a 600-800 psi percorre il tubo interno sino alla sua parte distale ed è quindi rilasciato all'interno della cannula di maggior diametro molto sottile (0.002mm); ciò consente al gas di espandersi rapidamente nella sola parte distale (punta della sonda criogena). Questo processo estrae calore dalla punta della sonda (effetto Joule-Thompson) e forma una sfera di ghiaccio (Ice Ball) con temperatura di circa -70°C. La struttura a circuito chiuso delle sonde criogene garantisce che il gas non venga mai a contatto con i tessuti del paziente, garantendo così un trattamento estremamente preciso e sicuro.

### ***l- Tecnica di crioanalgesia***

La crioanalgesia viene eseguita prima di eseguire la procedura di Nuss: viene posizionato un tubo endotracheale a doppio lume per permettere una ventilazione isolata con segregazione dei due polmoni. Si sottopongono al trattamento 5 livelli intercostali bilateralmente, analgesizzando prima tutti i nervi bersaglio di un lato e di seguito i controlaterali, da T3 a T7, sotto visione toracoscopica.

La toracosopia viene iniziata praticando una piccola incisione nello spazio intercostale ipsilaterale ai nervi intercostali da trattare e inserendo una telecamera. Viene fatta una seconda incisione per l'inserimento della criosonda sotto controllo video, la sonda crioanalgesica viene introdotta nella cavità pleurica dopo che il polmone ipsilaterale viene escluso dalla ventilazione.

La punta della criosonda viene posizionata esattamente al margine inferiore della costa su cui decorre il nervo intercostale che si desidera trattare, lateralmente alla catena simpatica e posteriormente ad eventuali rami anastomotici tra nervi intercostali adiacenti, per evitare che la conduzione nervosa sia trasmessa da tali rami anastomotici rendendo inefficace la crioanalgesia a quel livello.

In tal modo viene interrotta la trasmissione del potenziale d'azione a valle di tutto il decorso del nervo rispetto al punto di posizionamento dello strumento.



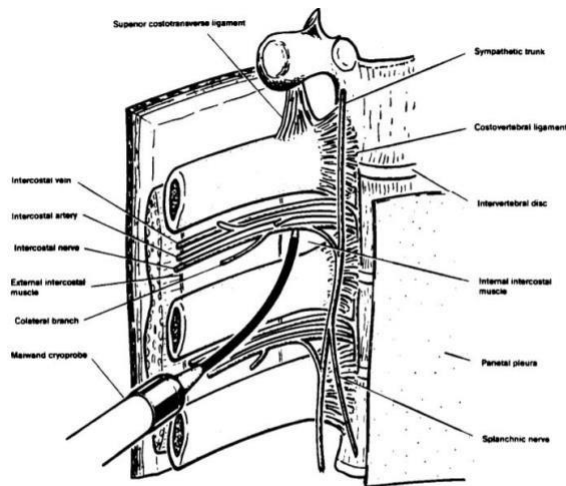


fig.12 posizionamento della sonda<sup>27</sup>

La sonda è tenuta in contatto con il nervo intercostale target per circa 2 minuti a una temperatura di  $-70^{\circ}\text{C}$ , con successivo ciclo di riscaldamento, sotto stretta sorveglianza visiva dell'operatore. Il feedback che indica il corretto funzionamento dello strumento consiste nella constatazione dell'effettiva formazione della bolla di ghiaccio.

#### ***m- Protocollo di analgesia***

I pazienti di entrambi i gruppi ricevono:

- FANS per via endovenosa ogni 8 ore
- Solo boli di morfina PCA
- Benzodiazepine due volte al giorno fino alla dimissione dall'ospedale
- Assunzione di paracetamolo al massimo quattro volte al giorno

#### ***n- Trattamento del dolore a domicilio***

- Ibuprofene ogni 8 ore (massimo 7 giorni dopo la dimissione)
- Analgesia al bisogno con codeina/paracetamolo per via orale (massimo ogni 6 ore)

#### ***o- Criteri di dimissione***

I pazienti vengono dimessi dall'ospedale quando soddisfano i seguenti criteri:

- Dolore controllato con analgesico orale
- Assenza di febbre, parametri vitali normali (saturazione periferica di  $\text{O}_2 >96\%$ , assenza di ipotensione sistemica, FC e FR nel range di normalità)
- Eupneico, capacità di camminare, mangiare, fare gli esercizi prescritti dal fisioterapista

#### ***p- Valutazioni post-operatorie***

- NRS ogni 24 ore

- Consumo totale di morfina su base giornaliera, fino alla dimissione
- Valutazione fisioterapica: giorni fino a quando il paziente non raggiunge la capacità di stare in piedi, sedersi e camminare senza alcun supporto.
- Test del freddo per la percezione della sensibilità
- Qualità del sonno e normali cicli di sonno/veglia
- Qualsiasi evento avverso come nausea/vomito e altri effetti collaterali.

#### ***q- Raccolta dati***

- Dati demografici
- Anamnesi (eventuale attività sportiva)
- Farmaci (in particolare farmaci per il dolore)
- Gestione dell'anestesia
- Durata dell'anestesia/intervento chirurgico
- Successo/incompleto/fallimento dell'esecuzione della crioanalgesia: una prestazione è di successo quando vengono ablati 5 nervi per lato.
- Dolore al risveglio
- Raccolta dei dati postoperatori fino alla dimissione dall'ospedale
- Follow-up 2 settimane dopo l'intervento
- Follow-up fino a 6 mesi dopo l'intervento

#### ***r- Strumenti di misurazione***

Le seguenti misure di esito sono applicate per gli obiettivi primari e secondari. In particolare, PedsQL, scala NRS (0-10), Cali 9<sup>21</sup> e scala YAPFAQ<sup>22</sup> fino a 6 mesi dopo l'intervento.

#### **PedsQL (Qualità di vita pediatrica - SF23)**

Questa scala copre i domini della fatica generale, della fatica legata al sonno/riposo e della fatica cognitiva. Si tratta di una scala *self-report* composta da 23 item (4 domini) e al paziente viene chiesto di assegnare un punteggio inverso, da 0 a 4. Ha lo scopo di rispondere alla domanda: "Quali cose potrebbero essere un problema per te?": 0 corrisponde a "non è mai un problema", 4 corrisponde a "è quasi sempre un problema. (vedi *Tabella 1*)

I punteggi grezzi (0-4) vengono invertiti e trasformati in 0-100 (0=100; 1=75; 2=50; 3=25; 4=0) in modo che punteggi più alti riflettano una salute migliore.

|   | SALUTE E ATTIVITA' FISICA (PROBLEMI CON...)                             | MAI | RARAMENTE | QUALCHE VOLTA | SPESSO | SEMPRE |
|---|---|-----|-----------|---------------|--------|--------|
| 1 | Il camminare per più di un isolato                                      | 0   | 1         | 2             | 3      | 4      |
| 2 | Il correre  | 0   | 1         | 2             | 3      | 4      |
| 3 | Fare sport o attività fisica  | 0   | 1         | 2             | 3      | 4      |
| 4 | Sollevar pesi   | 0   | 1         | 2             | 3      | 4      |
| 5 | Fare il bagno o la doccia senza aiuto                                   | 0   | 1         | 2             | 3      | 4      |
| 6 | Stare male o avere dolore   | 0   | 1         | 2             | 3      | 4      |
| 7 | Fare faccende o attività casalinghe                                     | 0   | 1         | 2             | 3      | 4      |
| 8 | Sentirsi stanco   | 0   | 1         | 2             | 3      | 4      |
|   |   |     |           |               |        |        |
|   | STATO D'ANIMO (PROBLEMI CON...)   | MAI | RARAMENTE | QUALCHE VOLTA | SPESSO | SEMPRE |
| 1 | Sentirsi spaventato o preoccupato                                       | 0   | 1         | 2             | 3      | 4      |
| 2 | Essere triste   | 0   | 1         | 2             | 3      | 4      |
| 3 | Sentirsi arrabbiato   | 0   | 1         | 2             | 3      | 4      |
| 4 | Avere difficoltà a dormire  | 0   | 1         | 2             | 3      | 4      |
| 5 | Sentirsi preoccupato per ciò che potrà accadermi                        | 0   | 1         | 2             | 3      | 4      |
|   |   |     |           |               |        |        |
|   | RELAZIONE CON GLI ALTRI (PROBLEMI CON...)                               | MAI | RARAMENTE | QUALCHE VOLTA | SPESSO | SEMPRE |
| 1 | Relazionarmi con i miei coetanei  | 0   | 1         | 2             | 3      | 4      |
| 2 | I miei coetanei non vogliono socializzare                               | 0   | 1         | 2             | 3      | 4      |
| 3 | I miei coetanei si prendono gioco di me                                 | 0   | 1         | 2             | 3      | 4      |
| 4 | Non riesco a fare cose che i miei coetanei fanno                        | 0   | 1         | 2             | 3      | 4      |
| 5 | E' difficile tenere il passo dei miei coetanei                          | 0   | 1         | 2             | 3      | 4      |
|   |   |     |           |               |        |        |
|   | STUDIO O LAVORO (PROBLEMI CON...)                                       | MAI | RARAMENTE | QUALCHE VOLTA | SPESSO | SEMPRE |
| 1 | E' difficile prestare attenzione a scuola (o al lavoro)                 | 0   | 1         | 2             | 3      | 4      |
| 2 | Dimenticare le cose da fare   | 0   | 1         | 2             | 3      | 4      |
| 3 | Far fatica a tenere il passo con la scuola (o il lavoro)                | 0   | 1         | 2             | 3      | 4      |
| 4 | Non vado a scuola (o al lavoro) perché non mi sento bene                | 0   | 1         | 2             | 3      | 4      |
| 5 | Non vado a scuola (o al lavoro) per andare in ospedale o dal mio medico | 0   | 1         | 2             | 3      | 4      |

Tabella 1: Scala Pedsql

## CALI 9

È una scala specifica per la valutazione delle limitazioni dell'attività nei bambini e negli adolescenti sottoposti a intervento chirurgico.

Ad ogni voce si risponde assegnando un punteggio da 0 a 4: 0 corrisponde a “non difficile”, 4 corrisponde a “estremamente difficile”. (vedi Tabella 2)

|   |  |   |   |   |   |   |
|---|--|---|---|---|---|---|
| 1 | Attività fisica  | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 2 | Fare qualcosa con gli amici                              | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 3 | Camminata veloce   | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 4 | Mangiare regolarmente                                    | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 5 | Dormire regolarmente                                     | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 6 | Fare i compiti scolastici                                | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 7 | Camminare per 1-2 isolati                                | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 8 | Andare in autobus o automobile                           | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 9 | Stare sveglio tutto il giorno (senza sonnellini o riposi | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |

Tabella 2: Scala CALI9

## YAPFAQ

Questa scala mira a rispondere alla domanda "Oggi, quanto sono difficili per te queste cose?". La scala è suddivisa in 12 domande

Ad ogni voce il paziente risponde assegnando un punteggio da 0 a 4: 0 corrisponde a "non difficile", 4 corrisponde a "estremamente difficile". (vedi Tabella 3)

|    |   |   |   |   |   |   |
|----|---|---|---|---|---|---|
| 1  | Fare la doccia o il bagno                                   | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 2  | Indossare o cambiare i vestiti                              | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 3  | Lavarmi   | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 4  | Alzarmi dal letto   | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 5  | Andare in giro per la stanza                                | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 6  | Lavarmi i capelli   | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 7  | Uscire dalla stanza   | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 8  | Essere pronto a far delle cose senza necessità di riposarmi | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 9  | Infilarmi i pantaloni                                       | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 10 | Fare i compiti o delle faccende domestiche                  | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 11 | Girarmi nel letto   | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 12 | Infilarmi o cambiare la maglietta                           | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |

Tabella3: Scala YAPFAQ

### *s- Metodi statistici*

È stata effettuata una analisi descrittiva, i dati sono stati espressi come media e deviazione standard (SD) e mediana e range per le variabili continue, e come frequenze assolute e relative per le variabili categoriche.

I confronti tra i gruppi sono stati effettuati mediante test non parametrici (Mann-Whitney U-test), per le variabili continue. L'associazione tra le variabili categoriche è stata effettuata utilizzando il test  $\chi^2$  o il Fisher's exact test.

Tutti i p-value saranno calcolati utilizzando test a due code, considerando statisticamente significativo un p-value inferiore a 0.05.

L'analisi statistica è stata condotta utilizzando il sistema SPSS per Windows, versione 18 (SPSSInc, Chicago, Illinois USA).

#### 4-

## **PROCEDURE DI STUDIO E VALUTAZIONE**

I potenziali partecipanti sono identificati negli ambulatori di pre-ricovero prima dell'intervento. I partecipanti sono assegnati in modo casuale alla crioanalgesia o allo standard di cura, utilizzando una lista di randomizzazione predefinita.

### **VISITA 1 - Consenso informato e screening**

Lo sperimentatore spiega ai genitori/tutori legali e al paziente gli obiettivi dello studio, i benefici e i rischi per il partecipante e risponderà a tutte le domande sullo studio.

Il consenso informato deve essere firmato dai genitori/tutori legali e dal paziente prima di qualsiasi intervento previsto dal protocollo.

Dopo la firma del consenso informato, vengono valutati i criteri di inclusione/esclusione dei partecipanti. La randomizzazione viene effettuata attraverso la lista di randomizzazione predefinita.

### **VISITA 2 - Giorno dell'intervento/anestesia.**

Prima dell'anestesia, dolore basale (NRS), anamnesi, gravità del PE (HI e CI). Ai pazienti viene inoltre chiesto di compilare i questionari CALI9, PedsQL e YAPFAQ per le valutazioni basali.

Durante l'intervento chirurgico, viene riportata la capacità di eseguire la crioanalgesia sui 10 nervi bersaglio (5 per lato), nonché qualsiasi difficoltà tecnica o crioablazione subottimale. Viene registrato qualsiasi evento ipotensivo intraoperatorio o bradicardia che richieda un trattamento.

Il punteggio del dolore post-operatorio (NRS) e la SpO<sub>2</sub> sono annotati ogni 15 minuti per almeno i primi 30 minuti dopo l'intervento fino alla dimissione dalla stanza di recupero post-operatorio. Viene registrata la somministrazione totale di morfina somministrata in stanza di recupero post-operatorio.

### **VISITA 3 - Follow-up in ospedale**

I pazienti sono valutati regolarmente (24 ore su 24) fino alla dimissione dall'ospedale per quanto riguarda l'intensità del dolore (il peggiore NRS) e i farmaci per il dolore (consumo di morfina e necessità di farmaci analgesici di soccorso).

L'estensione dell'ipoestesia con il test del freddo e qualsiasi effetto collaterale rilevante (allodinia, iperalgesia, ecc.) sono valutati con una visita di persona durante la degenza. Viene registrato il totale dei giorni di degenza (fino a quando i pazienti non soddisfano i criteri di dimissione).

#### **VISITA 4 (Endpoint primario) - Follow-up extra ospedaliero (precoce)**

Una volta dimessi, i pazienti vengono seguiti regolarmente. Ai pazienti viene richiesto di compilare un questionario online su base giornaliera:

- intensità del dolore (il peggiore NRS delle ultime 24 ore),
- frequenza del dolore (Per niente; uno al giorno, 2-3 volte, >3 volte),
- durata del dolore (<1 ora, alcune ore; metà della giornata; tutto il giorno)
- farmaci per il dolore (numero totale di analgesie di soccorso assunte)
- Scala YAPFAQ

A 14 giorni dall'intervento: PedsQL e Cali 9.

I pazienti sono avvisati tramite notifica sul cellulare e via e-mail per compilare i questionari previsti.

#### **VISITA 5 - Follow-up extra ospedaliero (a lungo termine)**

Ai pazienti viene richiesto di compilare il questionario online per valutare l'intensità del dolore (il peggiore NRS nell'ultima settimana), la durata del dolore (<1 ora, poche ore; metà della giornata; tutto il giorno nell'ultima settimana), la frequenza del dolore (per niente; uno a settimana, 2-3 volte a settimana, >3 volte a settimana), la Scala Cali9, PedsQL e YAPFAQ ogni 4 settimane.

L'estensione della ipoestesia con il test del freddo e qualsiasi effetto collaterale rilevante (allodinia, iperalgesia, ecc.) sono valutati con una visita effettuata tra 3 e 6 mesi dopo l'intervento.

## 5- RISULTATI

### 5-1 ANALISI DESCRITTIVA DEL CAMPIONE

Il campione analizzato per questo elaborato include i primi 14 pazienti arruolati che soddisfacevano i criteri di inclusione per lo studio COPPER. L'arruolamento è iniziato a febbraio 2022, il quattordicesimo paziente è stato reclutato a maggio 2022. Durante questo periodo due pazienti sono stati ritenuti non idonei al reclutamento in quanto, pur soddisfacendo i criteri di inclusione, presentavano altre problematiche associate che avrebbero reso difficile il follow-up dopo l'intervento (una paziente affetta da SLA, un paziente sottoposto a reintervento).

Caratteristiche del campione:

- Numero di pazienti reclutati: 14
- Sesso: 11 maschi (79%), 3 (21%) femmine.
- Età: compresa tra i 13 e 25 anni, mediana 16.5, media  $16.5 \pm 3.37$
- Il peso compreso tra 43 kg e un massimo di 75 kg, media  $56.71 \pm 9.32$
- L'altezza compresa tra un minimo di 150 cm a un massimo di 197 cm, media  $175.43 \pm 10$
- BMI: minimo 16, massimo 23. Media  $18.36 \pm 1.99$
- Indice di Haller: da un minimo di 3,6 a un massimo 8. Media  $5,22 \pm 1.41$
- Indice di correzione: (3 pazienti mancante): minimo di 27%, massimo di 50%.  
Media  $38.73\% \pm 8.13$

I pazienti, in base alla randomizzazione, sono stati assegnati al braccio di controllo o al braccio di trattamento (crioanalgesia).

|   | <b>BRACCIO DI CONTROLLO</b> | <b>BRACCIO DI TRATTAMENTO</b> |
|---|-----------------------------|-------------------------------|
| <b>Numero di pazienti (%)</b>                         | 5 (36)                      | 9 (64)                        |
| <b>Maschi (%)</b>                                     | 4 (80)                      | 7 (78)                        |
| <b>Femmine (%)</b>                                    | 1 (20)                      | 2 (22)                        |
| <b>Età mediana (min;max)</b>                          | 16 (13;25)                  | 15 (22;13)                    |
| <b>Età media</b>                                      | $17.4 \pm 4.61$             | $16 \pm 2.65$                 |
| <b>Peso media <math>\pm SD</math></b>                 | $59.60 \pm 12.99$           | $55.11 \pm 6.97$              |
| <b>Altezza media <math>\pm SD</math></b>              | $180.20 \pm 11.67$          | $172.78 \pm 9.64$             |
| <b>BMI media <math>\pm SD</math></b>                  | $18.19 \pm 2.80$            | $18.44 \pm 1.59$              |
| <b>Indice di Haller media <math>\pm SD</math></b>     | $4.340 \pm 0.8473$          | $5.775 \pm 1.4548$            |
| <b>Indice di correzione media <math>\pm SD</math></b> | $35.75 \pm 8.808$           | $40.43 \pm 7.871$             |

Tabella n.1 caratteristiche dei pazienti divisi per gruppo di randomizzazione

In particolare, come si vede dalla *Tabella n.1* i pazienti sono stati randomizzati come segue:

- 5 pazienti (36%), di cui 4 (80) % maschi e 1 (20%) hanno ricevuto lo standard di cura
- 9 pazienti (64%), di cui 7 (78%) maschi e 2 (22%) hanno ricevuto la crioanalgesia

Tra i due gruppi non sono state rilevate differenze statisticamente significative per quanto riguarda sesso; HI, CI; peso; BMI; altezza; età.

### **5-2 ANALISI DELLE VALUTAZIONI BASALI**

|  | Controllo   | Crioanalgesia | p value |
|--|-------------|---------------|---------|
|  | N=5         | N=9           |         |
| PedsQL _ Basale <i>media</i> ± <i>SD</i> | 68.26±11.79 | 75.35±16.46   | 0.24    |
| Cali9_Basale <i>media</i> ± <i>SD</i>    | 7.40±4.34   | 5.56±4.82     | 0.52    |
| YAPFAQ _ basale <i>media</i> ± <i>SD</i> | 2.40±2.30   | 1.89±2.89     | 0.44    |

*Tabella n.2 Scale PedsQL, Cali9 e YAPFAQ basali, compilate prima della procedura di Nuss*

I dati presenti in *Tabella n.2* mostrano che non sono presenti differenza statisticamente significative per quanto riguarda la qualità della vita del paziente prima dell'intervento.

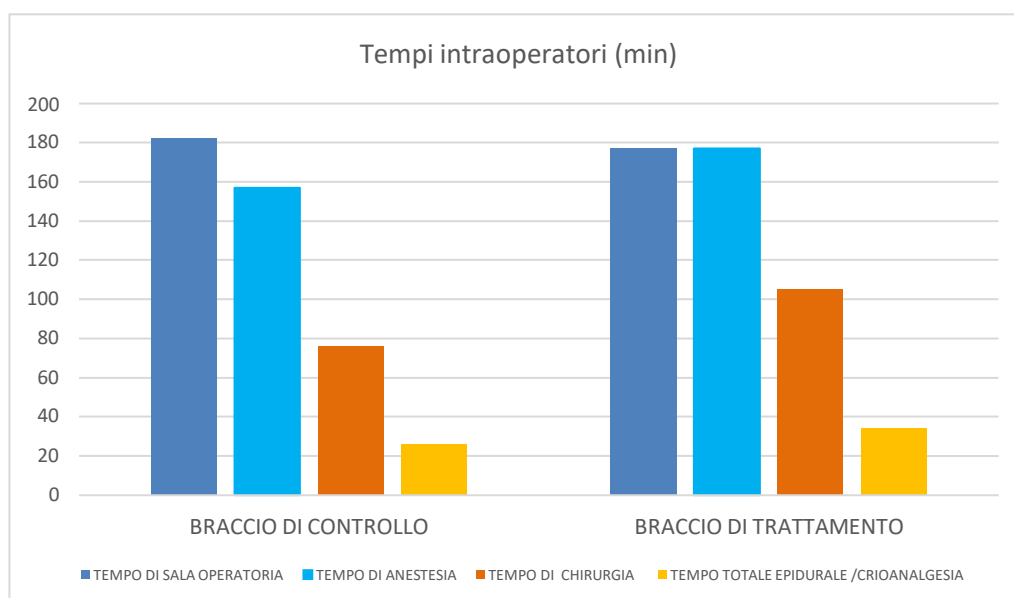
### **5-3 ANALISI DEI DATI INTRAOPERATORI**

I dati intraoperatori riguardano:

|  | Controllo          | Crioanalgesia      |        |
|--|--------------------|--------------------|--------|
|  | N=5                | N=9                |        |
| Numero di barre posizionate per paziente | 2 barre in tutti N | 2 barre in tutti N |        |
| Pazienti con complicanze                 | 0                  | 0                  |        |
|  | Media ± DS         | Media ± DS         | pvalue |
| Tempo di sala operatoria                 | 182.4 ±34.8        | 176.67±18.37       | 0,74   |
| Tempo di anestesia min                   | 157±23.51          | 177±18.37          | 0,14   |
| Tempo di chirurgia min                   | 75.6±11.70         | 104.78±9.74        | 0,002  |
| Tempo di epidurale/crioanalgesia min     | 25.8±12.40         | 34.22±6.83         | 0,21   |

*Tabella.3 Dati intraoperatori nel braccio di controllo e di trattamento: numero di barre posizionate per ciascun paziente N, totale di pazienti con complicanze, tempi intraoperatori espressi in min.*





*Fig. 1 Istogramma raffigurante i tempi di sala operatoria, di anestesia, di chirurgia e di analgesia epidurale, in caso dei pazienti nel braccio di controllo e di crioanalgesia nei pazienti*

Come mostrato nella *Tabella n.3*, c'è una differenza statisticamente significativa per quanto riguarda il tempo medio di chirurgia che, nei pazienti trattati con crioanalgesia, risulta maggiore di circa 30 minuti rispetto al tempo chirurgico medio dei pazienti nel gruppo di controllo (105 min vs 76 minuti) ( $p = 0,002$ ), tale aumento è inevitabilmente poiché prima della procedura di Nuss, vengono ablati in totale almeno 10 nervi per 2 minuti ciascuno.

Nonostante ciò, dalla *Fig.1* si può notare che i tempi di sala operatoria sono simili (182 minuti per i pazienti del braccio di controllo e 177 minuti per i pazienti nel braccio di trattamento) in quanto l'aumento dei tempi chirurgici in caso di crioanalgesia viene compensato dal tempo necessario per il posizionamento del catetere epidurale nei pazienti del gruppo di trattamento, prima dell'induzione dell'analgesia.

## 5-4 ANALISI DELL'ENDPOINT PRIMARIO

|                 | BRACCIO DI CONTROLLO | BRACCIO DI TRATTAMENTO | pvalue |
|-----------------|----------------------|------------------------|--------|
|                 | N=4                  | N=9                    |        |
|                 | media±SD             | media±SD               |        |
| Scarto_PedsQL % | 30.25±11.41          | 25.56±28.57            | 1      |
| PedsQL          | 49.18±17.98          | 51.35±11.85            | 0.57   |

Tabella n.4 Valori di PedsQL a 14 giorni dell'intervento e dello Scarto PedsQL% (differenza in percentuale del valore di PedsQL prima della MIRPE e a 14 giorni dall'intervento).

Dalla Tabella n.4, si può notare che lo Scarto PedsQL nei pazienti trattati con crioanalgesia ( $25.56\% \pm 28.57$ ) è minore di circa il 5% rispetto ai pazienti del braccio di controllo ( $30.25 \pm 11.41$ ), nonostante non abbia raggiunto ad oggi una differenza statisticamente significativa.

Essendo il numero di pazienti di crioanalgesia, che hanno compilato il follow-up al giorno 14, doppio rispetto ai pazienti del braccio di trattamento, non è possibile poter ottenere dati statisticamente significativi.

## 5-5 ANALISI DEGLI ENDPOINT SECONDARI

Essendo un'analisi dei dati preliminari di un piccolo gruppo di pazienti, non tutti gli endpoint secondari sono stati raggiunti per il follow-up breve, ci siamo soffermati sui principali che sono:

- A- Qualità intraoperatoria della crioanalgesia.
- B- Giorni fino al raggiungimento dei criteri di dimissione ospedaliera
- C- Valutazione del paziente nei tredici giorni dopo l'intervento
- D- Consumo di oppioidi nel post-operatorio
- E- Dolore postoperatorio
- F- PedsQL, CALI9 e YAPFAQ a 2 settimane dall'intervento
- G- PedsQL, CALI9 e YAPFAQ a 1 mese dall'intervento

### A. Qualità intraoperatoria della crioanalgesia

Nei pazienti trattati con crioanalgesia sono stati trattati almeno 5 nervi a partire da T3 per lato, in particolare:

- In 3 pazienti sono stati trattati 6 nervi per lato da T3 a T8
- In 5 pazienti sono stati trattati 5 nervi per lato da T3 a T7
- In un paziente sono stati trattati 6 nervi a destra da T3 a T8 e 5 nervi a sinistra da T3 a T7

## B. Giorni di degenza

|                    | Controllo       | Crioanalgesia   |                |
|--------------------|-----------------|-----------------|----------------|
|                    | N=5             | N=9             |                |
|                    | <i>media±SD</i> | <i>media±SD</i> | <i>p value</i> |
| Giorni di ricovero | 4.80±0.837      | 3.00±1.00       | 0.01           |

Tabella n.5 Media e Deviazione standard dei giorni di degenza nel braccio di controllo e nel braccio di trattamento

La degenza in ospedale è diminuita più breve di circa due giorni nei pazienti sottoposti a crioablazione, rispetto ai pazienti nel braccio di controllo: in particolare, i pazienti sottoposti a crioablazione sono stati dimessi in media nel giorno 3 post-operatorio, mentre quelli sottoposti a epidurale sono stati dimessi in media al giorno 5 post-operatorio.

Dalla Fig.2 si osserva che, nel gruppo di crioanalgesia, un paziente (11%) è stato dimesso al giorno 5 post-operatorio, uno (11%) al giorno 4, quattro pazienti (44%) al giorno 3 e tre pazienti (34%) al giorno 2.

Nel gruppo di analgesia epidurale, un paziente (20%) è stato dimesso al giorno 6 post-operatorio, due pazienti (40%) al giorno 5, due pazienti (40%) al giorno 4.

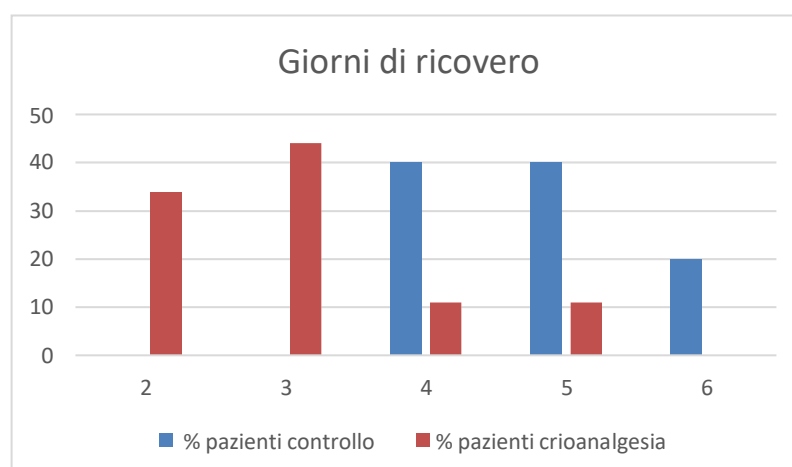


Fig.2 Giorni di degenza ospedaliera dei pazienti in entrambi i gruppi di studio

## C. Valutazione del paziente nel post-operatorio

Il paziente in ospedale viene seguito tutto i giorni da un'equipe di personale esperto. Di seguito sono rappresentate le Tabelle da n.6-18 che mostrano i dati del dolore fino al giorno 13 post-operatorio e del consumo di morfina fino alla dimissione dall'ospedale.

|                                     | <b>Controllo</b> | <b>Crioanalgesia</b> | <b>pvalue</b> |
|-------------------------------------|------------------|----------------------|---------------|
|                                     | N=5              | N=9                  |               |
| Giorno 1                            |                  |                      |               |
| Intensità dolore, <i>media ± SD</i> | 8.20±2.95        | 6.44±3.24            | 0.30          |
|                                     |                  |                      |               |
| Frequenza dolore                    | N (%)            | N (%)                | 0.08          |
| No dolore                           | 0 (0)            | 1 (11.1)             |               |
| Dolore 1 volta al giorno            | 0 (0)            | 4 (44.4)             |               |
| Dolore 2-3 volte al giorno          | 1 (20)           | 2 (22.2)             |               |
| Dolore >3 volte al giorno           | 4 (80)           | 2 (22.2)             |               |
|                                     |                  |                      |               |
| Durata dolore                       | N (%)            | N (%)                | <b>0.02</b>   |
| ≤ 1 h                               | 2 (40)           | 9 (100)              |               |
| 1-3 h                               | 2 (40)           | 0                    |               |
| Mezza giornata                      | 1 (20)           | 0                    |               |
| Tutto giorno                        | 0                | 0                    |               |
|                                     |                  |                      |               |
| Morfina                             | N (%)            | N (%)                | 1             |
| Si                                  | 5                | 8                    |               |
| No                                  | 0                | 1                    |               |
|                                     |                  |                      |               |
| Morfina mg. <i>media ± SD</i>       | 23.80± 10.33     | 10.63±4.44           | <b>0.02</b>   |

Tabella n.6 Intensità, frequenza e durata del dolore e consumo di morfina al giorno 1 post-operatorio

|                                     | <b>Controllo</b> | <b>Crioanalgesia</b> | <b>pvalue</b> |
|-------------------------------------|------------------|----------------------|---------------|
|                                     | N=5              | N=9                  |               |
| Giorno 2                            |                  |                      |               |
| Intensità dolore, <i>media ± SD</i> | 6.60±4.10        | 6.67±3.08            | 1             |
|                                     | N (%)            | N (%)                | 0.55          |
| Frequenza dolore                    | 1(20)            | 1(11.1)              |               |
| No dolore                           | 1(20)            | 2(22.2)              |               |
| Dolore 1 volta al giorno            | 3(60)            | 4(44.4)              |               |
| Dolore 2-3 volte al giorno          | 0(0)             | 2(22.2)              |               |
| Dolore >3 volte al giorno           |                  |                      |               |
|                                     | N (%)            | N (%)                |               |
| Durata dolore                       | 4(80)            | 5(55.6)              | <b>0.02</b>   |
| ≤ 1 h                               | 0(0)             | 4(44)                |               |
| 1-3 h                               | 1 (20)           | 0                    |               |
| Mezza giornata                      | 0                | 0                    |               |
| Tutto giorno                        |                  |                      |               |
|                                     |                  |                      |               |
| Morfina                             | N (%)            | N (%)                | 1             |
| Si                                  | 5                | 7                    |               |
| No                                  | 0                | 2                    |               |
|                                     |                  |                      |               |
| Morfina mg. <i>media ± SD</i>       | 16.50±11.12      | 9.57±4.08            | 0.31          |

Tabella n.7 Intensità, frequenza e durata del dolore e consumo di morfina al giorno 2 post-operatorio

|                                     | <b>Controllo</b> | <b>Crioanalgesia</b> | <b>pvalue</b> |
|-------------------------------------|------------------|----------------------|---------------|
|                                     | N=5              | N=9                  |               |
| Giorno 3                            |                  |                      |               |
| Intensità dolore, <i>media ± SD</i> | 3.00±2.83        | 5.11±3.44            | 0.30          |
|                                     | N (%)            | N (%)                | 0.37          |
| Frequenza dolore                    | 1(20)            | 1(11.1)              |               |
| No dolore                           | 1(20)            | 1(11.1)              |               |
| Dolore 1 volta al giorno            | 1(20)            | 6(66.7)              |               |
| Dolore 2-3 volte al giorno          | 2(40)            | 1(11.1)              |               |
| Dolore >3 volte al giorno           |                  |                      |               |
|                                     | N (%)            | N (%)                | 0.59          |
| Durata dolore                       | 4(80)            | 7(77.8)              |               |
| ≤ 1 h                               | 0(0)             | 1(11.1)              |               |
| 1-3 h                               | 0(0)             | 0(0)                 |               |
| Mezza giornata                      | 1(20)            | 1(11.1)              |               |
| Tutto giorno                        |                  |                      |               |
|                                     |                  |                      |               |
| Morfina                             | N (%)            | N (%)                | <b>0.02</b>   |
| Si                                  | 5                | 2                    |               |
| No                                  | 0                | 7                    |               |
|                                     |                  |                      |               |
| Morfina mg. <i>media ± SD</i>       | 11.20±9.36       | 11.50±.71            | 0.86          |

Tabella n.8 Intensità, frequenza e durata del dolore e consumo di morfina al giorno 3 post-operatorio

|                                     | <b>Controllo</b> | <b>Crioanalgesia</b> | <b>pvalue</b> |
|-------------------------------------|------------------|----------------------|---------------|
|                                     | N=5              | N=9                  |               |
| Giorno 4                            |                  |                      |               |
| Intensità dolore, <i>media ± SD</i> | 1.60±1.14        | 5.11±3.06            | 0.30          |
|                                     | N (%)            | N (%)                | 0.81          |
| Frequenza dolore                    | 0(0)             | 1(11.1)              |               |
| No dolore                           | 1(20)            | 2(22.2)              |               |
| Dolore 1 volta al giorno            | 2(40)            | 3(33.3)              |               |
| Dolore 2-3 volte al giorno          | 2(40)            | 3(33.3)              |               |
| Dolore >3 volte al giorno           |                  |                      |               |
|                                     | N (%)            | N (%)                | 0.15          |
| Durata dolore                       | 3(60)            | 5(55.6)              |               |
| ≤ 1 h                               | 0(0)             | 3(33.3)              |               |
| 1-3 h                               | 2(40)            | 1(11.1)              |               |
| Mezza giornata                      | 0(0)             | 0(0)                 |               |
| Tutto giorno                        |                  |                      |               |
|                                     |                  |                      |               |
| Morfina                             | N (%)            | N (%)                | <b>0.003</b>  |
| Si                                  | 5                | 1                    |               |
| No                                  | 0                | 8                    |               |
|                                     |                  |                      |               |
| Morfina mg. <i>media ± SD</i>       | 4.00±1.63        | 11.00                |               |

Tabella n.9 Intensità, frequenza e durata del dolore e consumo di morfina al giorno 4 post-operatorio

|                                     | <b>Controllo</b> | <b>Crioanalgesia</b> | <b>pvalue</b> |
|-------------------------------------|------------------|----------------------|---------------|
|                                     | N=5              | N=9                  |               |
| Giorno 5                            |                  |                      |               |
| Intensità dolore, <i>media ± SD</i> | 1.80±.84         | 4.67±2.59            | 0.08          |
| Frequenza dolore                    | N (%)            | N (%)                | 0.90          |
| No dolore                           | 1(20)            | 1(11.1)              |               |
| Dolore 1 volta al giorno            | 1(20)            | 3(33.3)              |               |
| Dolore 2-3 volte al giorno          | 2(40)            | 4(44.4)              |               |
| Dolore >3 volte al giorno           | 1(20)            | 1(11.1)              |               |
|                                     |                  |                      |               |
| Durata dolore                       | N (%)            | N (%)                | 0.26          |
| ≤ 1 h                               | 5(100)           | 6(66.7)              |               |
| 1-3 h                               | 0(0)             | 3(33.3)              |               |
| Mezza giornata                      | 0(0)             | 0(0)                 |               |
| Tutto giorno                        | 0(0)             | 0(0)                 |               |

Tabella n.10 Intensità, frequenza e durata del dolore e consumo di morfina al giorno 5 post-operatorio

|                                     | <b>Controllo</b> | <b>Crioanalgesia</b> | <b>pvalue</b> |
|-------------------------------------|------------------|----------------------|---------------|
|                                     | N=5              | N=9                  |               |
| Giorno 6                            |                  |                      |               |
| Intensità dolore, <i>media ± SD</i> | 1.60±.89         | 4.89±3.02            | 0.06          |
| Frequenza dolore                    | N (%)            | N (%)                | 0.82          |
| No dolore                           | 1(20)            | 1(11.1)              |               |
| Dolore 1 volta al giorno            | 1(20)            | 3(33.3)              |               |
| Dolore 2-3 volte al giorno          | 3(60)            | 5(55.6)              |               |
| Dolore >3 volte al giorno           | 0(0)             | 0(0)                 |               |
|                                     |                  |                      |               |
| Durata dolore                       | N (%)            | N (%)                | 0.36          |
| ≤ 1 h                               | 4(80)            | 6(66.7)              |               |
| 1-3 h                               | 0(0)             | 2(22.2)              |               |
| Mezza giornata                      | 1(20)            | 1(11.1)              |               |
| Tutto giorno                        | 0(0)             | 0(0)                 |               |

Tabella n.11 Intensità, frequenza e durata del dolore e consumo di morfina al giorno 6 post-operatorio

|                                     | <b>Controllo</b> | <b>Crioanalgesia</b> | <b>pvalue</b> |
|-------------------------------------|------------------|----------------------|---------------|
|                                     | N=5              | N=9                  |               |
| Giorno 7                            |                  |                      |               |
| Intensità dolore, <i>media ± SD</i> | 1.60±.89         | 4.78±3.23            | 0.11          |
| Frequenza dolore                    | N (%)            | N (%)                | 0.45          |
| No dolore                           | 0(0)             | 1(11.1)              |               |
| Dolore 1 volta al giorno            | 2(40)            | 6(66.7)              |               |
| Dolore 2-3 volte al giorno          | 2(40)            | 1(11.1)              |               |
| Dolore >3 volte al giorno           | 1(20)            | 1(11.1)              |               |

|                |       |         |      |
|----------------|-------|---------|------|
|                |       |         |      |
| Durata dolore  | N (%) | N (%)   | 0.78 |
| ≤ 1 h          | 3(60) | 7(77.8) |      |
| 1-3 h          | 1(20) | 1(11.1) |      |
| Mezza giornata | 1(20) | 1(11.1) |      |
| Tutto giorno   | 0(0)  | 0(0)    |      |

Tabella n.12 Intensità, frequenza e durata del dolore e consumo di morfina al giorno 7 post-operatorio

|                                    | <b>Controllo</b> | <b>Crioanalgesia</b> | <b>pvalue</b> |
|------------------------------------|------------------|----------------------|---------------|
|                                    | N=5              | N=9                  |               |
| Giorno 8                           |                  |                      |               |
|                                    |                  |                      |               |
| Intensità dolore, <i>media ±SD</i> | 1.80±1.30        | 5.11±2.71            | 0.06          |
| Frequenza dolore                   | N (%)            | N (%)                | 0.19          |
| No dolore                          | 0(0)             | 1(11.1)              |               |
| Dolore 1 volta al giorno           | 1(40)            | 6(66.7)              |               |
| Dolore 2-3 volte al giorno         | 3(60)            | 1(11.1)              |               |
| Dolore >3 volte al giorno          | 0(0)             | 1(11.1)              |               |
|                                    |                  |                      |               |
| Durata dolore                      | N (%)            | N (%)                | 0.05          |
| ≤ 1 h                              | 4(80)            | 5(55.6)              |               |
| 1-3 h                              | 0(0)             | 4(44.4)              |               |
| Mezza giornata                     | 1(20)            | 0(0)                 |               |
| Tutto giorno                       | 0(0)             | 0(0)                 |               |

Tabella n.13 Intensità, frequenza e durata del dolore e consumo di morfina al giorno 8 post-operatorio

|                                    | <b>Controllo</b> | <b>Crioanalgesia</b> | <b>pvalue</b> |
|------------------------------------|------------------|----------------------|---------------|
|                                    | N=5              | N=9                  |               |
| Giorno 9                           |                  |                      |               |
|                                    |                  |                      |               |
| Intensità dolore, <i>media ±SD</i> | 4.00±2.55        | 4.44±3.21            | 0.90          |
| Frequenza dolore                   | N (%)            | N (%)                |               |
| No dolore                          | 0 (0)            | 1 (11.1)             |               |
| Dolore 1 volta al giorno           | 3(60)            | 4(44.4)              |               |
| Dolore 2-3 volte al giorno         | 1(20)            | 4(44.4)              |               |
| Dolore >3 volte al giorno          | 1(20)            | 0(0)                 |               |
|                                    |                  |                      |               |
| Durata dolore                      | N (%)            | N (%)                | 0.32          |
| ≤ 1 h                              | 3(60)            | 6(66.7)              |               |
| 1-3 h                              | 1 (20)           | 3(33.3)              |               |

Tabella n.14 Intensità, frequenza e durata del dolore e consumo di morfina al giorno 9 post-operatorio

|                                     | <b>Controllo</b> | <b>Crioanalgesia</b> | <b>pvalue</b> |
|-------------------------------------|------------------|----------------------|---------------|
|                                     | N=5              | N=9                  |               |
| Giorno 10                           |                  |                      |               |
|                                     |                  |                      |               |
| Intensità dolore, <i>media ± SD</i> | 3.20±2.77        | 4.33±2.87            | 0.52          |
|                                     |                  |                      |               |
| Frequenza dolore                    | N (%)            | N (%)                | 0.17          |
| No dolore                           | 0 (0)            | 2(22.2)              |               |
| Dolore 1 volta al giorno            | 3(60)            | 3(33.3)              |               |
| Dolore 2-3 volte al giorno          | 1(20)            | 4(44.4)              |               |
| Dolore >3 volte al giorno           | 1(20)            | 0(0)                 |               |
|                                     |                  |                      |               |
| Durata dolore                       | N (%)            | N (%)                | 0.05          |
| ≤ 1 h                               | 4(80)            | 5(55.6)              |               |
| 1-3 h                               | 0(0)             | 4(44.4)              |               |

Tabella n.15 Intensità, frequenza e durata del dolore e consumo di morfina al giorno 10 post-operatorio

|                                     | <b>Controllo</b> | <b>Crioanalgesia</b> | <b>pvalue</b> |
|-------------------------------------|------------------|----------------------|---------------|
|                                     | N=4              | N=9                  |               |
| Giorno 11                           |                  |                      |               |
|                                     |                  |                      |               |
| Intensità dolore, <i>media ± SD</i> | 2.00±.82         | 4.33±3.08            | 0.15          |
|                                     |                  |                      |               |
| Frequenza dolore                    | N (%)            | N (%)                | 0.33          |
| No dolore                           | 0 (0)            | 2(22.2)              |               |
| Dolore 1 volta al giorno            | 1(25)            | 2(22.2)              |               |
| Dolore 2-3 volte al giorno          | 1(20)            | 4(44.4)              |               |
| Dolore >3 volte al giorno           | 2(50)            | 1(11.1)              |               |
|                                     |                  |                      |               |
| Durata dolore                       | N (%)            | N (%)                | 0.36          |
| ≤ 1 h                               | 2(50)            | 6(66.7)              |               |
| 1-3 h                               | 1(25)            | 2(22.2)              |               |

Tabella n.16 Intensità, frequenza e durata del dolore e consumo di morfina al giorno 11 post-operatorio

|                                     | <b>Controllo</b> | <b>Crioanalgesia</b> | <b>pvalue</b> |
|-------------------------------------|------------------|----------------------|---------------|
|                                     | N=4              | N=9                  |               |
| Giorno 12                           |                  |                      |               |
|                                     |                  |                      |               |
| Intensità dolore, <i>media ± SD</i> | 2.75±.96         | 3.78±2.63            | 0.60          |
|                                     |                  |                      |               |
| Frequenza dolore                    | N (%)            | N (%)                | 0.36          |
| No dolore                           | 0 (0)            | 2(22.2)              |               |
| Dolore 1 volta al giorno            | 1(25)            | 3(33.3)              |               |



|                            |       |         |      |
|----------------------------|-------|---------|------|
| Dolore 2-3 volte al giorno | 3(75) | 3(33.3) |      |
| Dolore >3 volte al giorno  | 0(0)  | 1(11.1) |      |
|                            |       |         |      |
| Durata dolore              | N (%) | N (%)   | 0.30 |
| ≤ 1 h                      | 3(75) | 4(44.4) |      |
| 1-3 h                      | 0(0)  | 2(22.2) |      |

Tabella n.17 Intensità, frequenza e durata del dolore e consumo di morfina al giorno 12 post-operatorio

|                                     | Controllo | Crioanalgesia | pvalue |
|-------------------------------------|-----------|---------------|--------|
|                                     | N=4       | N=9           |        |
| Giorno 13                           |           |               |        |
|                                     |           |               |        |
| Intensità dolore, <i>media ± SD</i> | 2.75±1.26 | 4.11±3.22     | 0.60   |
|                                     |           |               |        |
| Frequenza dolore                    | N (%)     | N (%)         | 0.56   |
| No dolore                           | 0 (0)     | 2(22.2)       |        |
| Dolore 1 volta al giorno            | 1(25)     | 3(33.3)       |        |
| Dolore 2-3 volte al giorno          | 2(50)     | 3(33.3)       |        |
| Dolore >3 volte al giorno           | 1(25)     | 1(11.1)       |        |
|                                     |           |               |        |
| Durata dolore                       | N (%)     | N (%)         | 0.20   |
| ≤ 1 h                               | 3(75)     | 6(66.7)       |        |
| 1-3 h                               | 0(0)      | 1(11.1)       |        |

Tabella n.18 Intensità, frequenza e durata del dolore e consumo di morfina al giorno 13 post-operatorio

#### D. Consumo di oppioidi nel post-operatorio

In Fig.3. si può osservare come al primo giorno post-operatorio il consumo di morfina

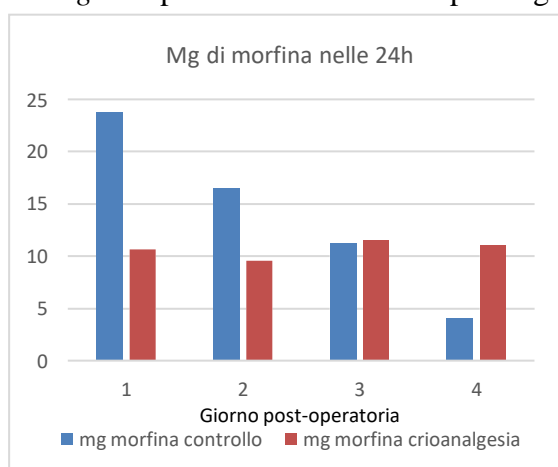


Fig.3 consumo di morfina espresso in mg nelle 24, nei primi 4 giorni post-operatori nel braccio di controllo e nel braccio di trattamento

sia statisticamente minore nei pazienti che hanno ricevuto crioanalgesia (circa 11mg) rispetto ai pazienti del braccio di controllo (circa 23mg) (pvalue 0,02). Questa differenza non risulta statisticamente significativa invece nei giorni successivi, dove il consumo di chi ha ricevuto epidurale, va a diminuire nei giorni, mentre per chi riceve

crioanalgesia rimane pressoché costante (circa 11 mg).

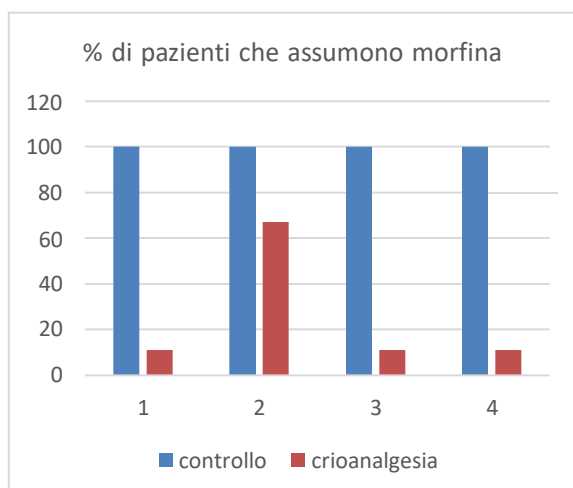


Fig.4 Percentuale di pazienti nel braccio di controllo e nel braccio di trattamento che assumono morfina nei primi 4 giorni post-operatori

Come si vede in Fig.4, tutti i pazienti del braccio di controllo (100%) hanno fatto uso di morfina fino al giorno 4 post-operatorio. Nel braccio di crioanalgesia un paziente (11%) non ha mai fatto uso di morfina, un paziente fino al giorno 1 post-operatorio (11%), 6 pazienti (67%) fino al giorno 2 post-operatorio, un paziente fino al giorno 3 e un paziente fino al giorno 4.

### E. Dolore nel post-operatorio

Per quanto riguarda l'intensità del dolore tramite la scala NRS non è stata riscontrata alcuna differenza statisticamente significativa nei punteggi medi del dolore tra i due gruppi di randomizzazione, in nessun momento ospedaliero e domiciliare fino al tredicesimo giorno post-operatorio.

Al primo giorno post-operatorio, c'è una differenza statisticamente significativa della durata del dolore (pvalue 0,02): i pazienti trattati con crioanalgesia riferiscono un dolore con una durata minore a 1h. (vedi Fig. 5)

Nel caso dei pazienti nel braccio di controllo, il 40% dei pazienti riferisce un dolore minore a un'ora, 40% pazienti di qualche ora e il 20% dei pazienti riferisce un dolore che dura mezza giornata (vedi Fig. 5). L'80% dei pazienti, inoltre, riferisce un dolore di frequenza maggiore di 3 al giorno (vedi Fig.6)

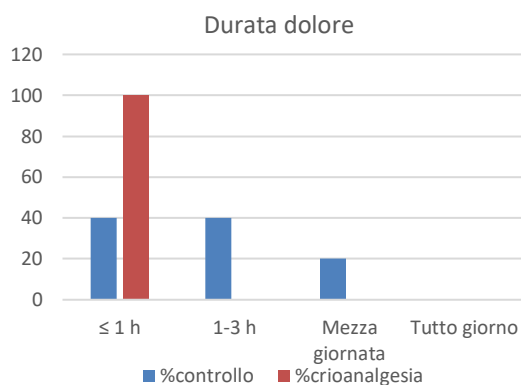


Fig.5 Istogramma rappresentante la durata del dolore nei due gruppi di studio nel prime 24 ore dopo l'intervento.

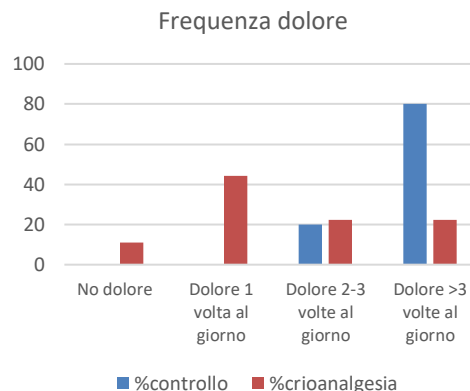


Fig.6 Istogramma raffigurante la frequenza del dolore nei due gruppi di studio nel prime 24 ore dopo l'intervento.

In questi tre grafici sono messi a confronto il consumo di morfina nelle 24 ore del primo giorno post-operatorio, i tempi di crioanalgesia espresso in minuti e i giorni di degenza:

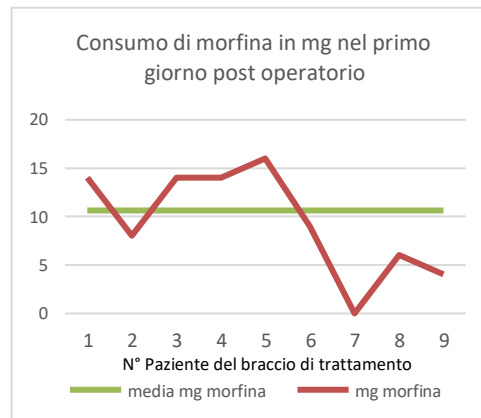


Fig.7 Consumo di morfina in mg nelle prime 24 ore dall'intervento per ogni paziente del braccio di crioanalgesia, paragonato con la media di consumo di morfina nel primo giorno post-operatorio nel braccio di trattamento.

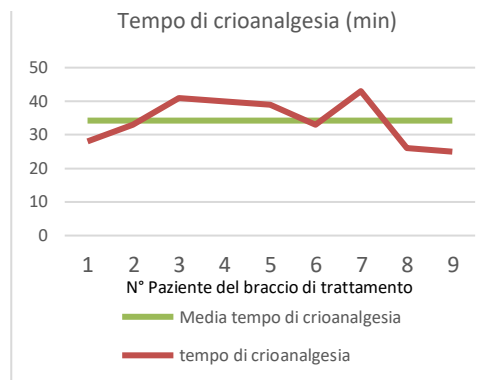


Fig.8 Tempo di crioanalgesia per ogni singolo paziente espresso in minuti, paragonato con la media del tempo di crioanalgesia di tutti i pazienti.

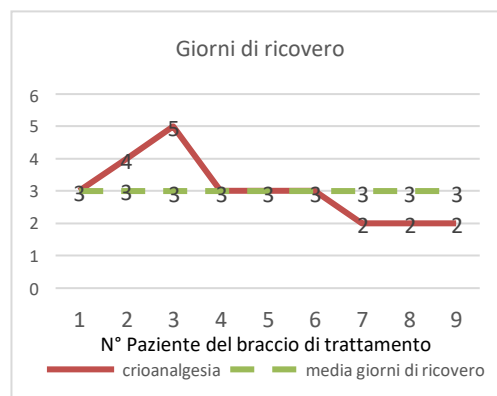


Fig.9 Giorni di degenza per ciascun pazienti trattati con crioanalgesia confrontati con la media dei giorni di degenza dei pazienti del braccio di controllo.

Come si può vedere dai grafici (Fig. 7-8-9), nei primi pazienti trattati con crioanalgesia i giorni di degenza ospedaliera corrispondono alla media o sono superiori, così come il consumo di morfina e i tempi di crioanalgesia. Dal settimo paziente trattato con crioanalgesia, pur rimanendo alto il tempo di crioanalgesia, il consumo di morfina nel primo giorno post-operatorio è drasticamente diminuito così come i giorni di degenza

in ospedale. Questa tendenza è rimasta anche nei successivi due pazienti trattati con crioanalgesia, dove è diminuito anche il tempo di crioanalgesia.

### F. Analisi dei dati di Follow up al giorno 14 post-operatorio

Quattro pazienti (80%) del braccio di controllo e 8 (89%) del braccio di crioanalgesia hanno partecipato al follow up del giorno 14 post-operatorio.

In *Tabella n.19* sono presentati i dati ottenuti:

|                            | Gruppo di controllo | Gruppo di crioanalgesia | pvalue |
|----------------------------|---------------------|-------------------------|--------|
|                            | N=4                 | N=8                     |        |
|                            | <i>media±SD</i>     | <i>media±SD</i>         |        |
| PedsQL                     | 49.18±17.98         | 51.35±11.85             | 0.57   |
| Cali9                      | 19.00±7.02          | 17.13±8.49              | 0.57   |
| Yapfaq                     | 15.00±10.23         | 16.63±10.01             | 0.68   |
| Intensità dolore NRS       | 2.00±1.15           | 3.50±2.93               | 0.57   |
|                            |                     |                         |        |
| Frequenza dolore           | N (%)               | N (%)                   | 0.82   |
| No dolore                  | 0 (0)               | 1(12.5)                 |        |
| Dolore 1 volta al giorno   | 2(50)               | 3(37.5)                 |        |
| Dolore 2-3 volte al giorno | 1(25)               | 2(25)                   |        |
| Dolore >3 volte al giorno  | 1(25)               | 2(25)                   |        |
|                            |                     |                         |        |
| Durata dolore              | N (%)               | N (%)                   | 0.59   |
| ≤ 1 h                      | 3(75)               | 6(66.7)                 |        |
| 1-3 h                      | 1 (25)              | 1(12.5)                 |        |

*Tabella n.19* Valutazione del paziente al follow-up del giorno 14 post-operatorio: scala PedsQL, Cali9 e YAPFAQ, NRS, frequenza e durata del dolore

La *Tabella n.19* mostra che non sono state trovate differenze significative tra i due gruppi di pazienti sia per quanto riguarda il dolore e le scale PedsQL, CALI9 e YAPFAQ.

### G. Analisi dei dati di Follow-up al giorno 30 post-operatorio

Quattro pazienti (80%) del braccio di controllo e sette (78%) del braccio di crioanalgesia hanno partecipato al follow up del giorno 30 post-operatorio.

|        | Gruppo di controllo | Gruppo di crioanalgesia | p value |
|--------|---------------------|-------------------------|---------|
|        | N=4                 | N=7                     |         |
|        | <i>media±SD</i>     | <i>media±SD</i>         |         |
| PedsQL | 61.68±9.66          | 62.27±15.46             | 0.93    |
| Cali9  | 10.25±1.71          | 10.57±5.25              | 1       |
| Yapfaq | 11.50±2.65          | 10.43±6.83              | 0.65    |

|                            |          |           |      |
|----------------------------|----------|-----------|------|
| Intensità del dolore NRS   | 1.25±0.5 | 3.14±2.61 | 0,29 |
|                            | N (%)    | N (%)     |      |
| Frequenza dolore           |          |           | 0.14 |
| No dolore                  | 0        | 3 (42)    |      |
| Dolore 1 volta al giorno   | 3(75)    | 2 (29)    |      |
| Dolore 2-3 volte al giorno | 1(25)    | 2 (29)    |      |
| Dolore >3 volte al giorno  | 0        | 0         |      |
|                            |          |           |      |
| Durata dolore              |          |           | 0.09 |
| ≤ 1 h                      | 2(50)    | 7(100)    |      |
| 1-3 h                      | 1(25)    | 0         |      |
| Mezza giornata             | 1(25)    | 0         |      |

*Tabella n.20 Valutazione del paziente al follow-up del giorno 30 post-operatorio: scala PedsQL, Cali9 e YAPFAQ, NRS, frequenza e durata del dolore*

La *Tabella n.20* mostra che non sono state trovate differenze significative tra i due gruppi di pazienti sia per quanto riguarda il dolore e le scale PedsQL, CALI9 e YAPFAQ.

## **6- DISCUSSIONE**

La gestione del dolore postoperatorio è rimasta una sfida significativa nelle procedure correttive del PE.

L'attuale controllo del dolore dopo l'intervento di Nuss si basa in gran parte sulla somministrazione di oppioidi. Gli effetti collaterali comuni degli oppioidi includono prurito, sedazione, nausea e costipazione, oltre a effetti più gravi come la depressione respiratoria. Inoltre, l'uso per lungo tempo può indurre dipendenza, un problema importante alla base dell'attuale aumento di abuso e uso improprio di oppioidi. Di conseguenza, la riduzione dell'uso di oppioidi può fornire un miglioramento non solo a breve termine, ma anche a lungo termine della sicurezza e della qualità di vita del paziente. La somministrazione di analgesia tramite catetere sono componenti efficaci dei regimi di controllo del dolore, ma hanno una durata di efficacia limitata a causa dell'emivita dell'analgesico e del rischio di infezione associato all'uso prolungato di un catetere epidurale toracico . Inoltre, alcuni centri evitano l'uso di cateteri epidurali a favore della somministrazione di oppioidi per via endovenosa, a causa degli alti tassi di fallimento dell'inserimento del catetere, dell'aumento dei costi ospedalieri e dei tempi più lunghi della sala operatoria<sup>26</sup>. Sebbene il rischio di lesioni neurologiche

associate all'epidurale toracica sia ridotto, alcuni centri ne hanno abbandonato del tutto l'uso per questo motivo<sup>17</sup>. Nonostante queste problematiche, l'EA viene ancora ampiamente utilizzata dopo la procedura di Nuss.

Nell'Istituto Gaslini pratica standard per il trattamento del dolore dopo la MIRPE è il posizionamento del catetere epidurale. Nei pazienti che rifiutano l'EA o in quelli in cui l'epidurale non può essere inserita per motivi tecnici, la PCA di morfina è regolata con un'infusione di fondo. Queste sono dunque le pratiche più pertinenti da confrontare con la crioablazione.

L'utilizzo della crioanalgia nell'intervento di MIRPE è un tipo di approccio piuttosto recente. I lavori più accreditati in merito a tale argomento condotti nell'ultimo periodo hanno avuto luogo principalmente negli USA e in Sud America.

La tecnica crioanalgica sfruttata in questi studi è differente rispetto a quella utilizzata nell'attuale studio, in quanto la criosonda utilizzata nell'attuale studio non sfrutta le proprietà fisiche del monossido di azoto ma quelle del diossido di carbonio, stessa tecnica utilizzata nello studio pilota condotto nel 2020 presso l'Istituto Gaslini.

È doveroso sottolineare che, in questo studio, sono stati analizzati i dati preliminari dei primi 14 pazienti reclutati, un numero esiguo rispetto al numero dei pazienti del campione totale dello studio (88 pazienti, 44 nel braccio di trattamento e 44 nel braccio di controllo). Inoltre ci si è limitati ad analizzare i dati fino al giorno 30 post-operatorio, perché solo una parte dei pazienti ha raggiunto i successivi giorni di follow-up.

Questo studio è stato progettato per valutare in modo più sistematico l'uso della crioanalgia nell'intervento di Nuss e per convalidare i risultati di precedenti studi. Si è cercato di controllare i bias di selezione con una randomizzazione in doppio cieco e di rivelare il braccio di studio solo poco prima dell'intervento per limitare eventuali differenze nella preparazione preoperatoria, sia da parte dei pazienti e delle famiglie che del personale ospedaliero. Sfortunatamente, in questo studio non è stato possibile garantire la cecità del tipo di trattamento né per il chirurgo e per il personale coinvolto nell'assistenza post-operatoria, né per il paziente che è stato informato del trattamento, anche perché l'eventuale presenza del catetere epidurale non poteva essere nascosta.

Importante sottolineare il fatto che, per cercare di ridurre altri bias di studio e per poter garantire al paziente il miglior trattamento possibile, lo studio è condotto da uno staff con una vasta esperienza nel trattamento del PE e composto da: due chirurghi, due anestesisti e due infermieri del servizio del dolore acuto.

Le autovalutazioni sono condotte con una scheda di segnalazione elettronica disponibile attraverso un'applicazione dedicata. Questa modalità sembra ridurre i bias

di informazione, in quanto i giovani pazienti trovano più rapido e semplice compilare un questionario tramite il cellulare.

Ad oggi, infatti, la maggior parte hanno compilato tutti i questionari; solo 2 pazienti hanno compilato parzialmente i questionari richiesti, tralasciandone alcuni.

### ***6-1 DATI INTRAOPERATORI***

L'applicazione della crioanalgesia porta inevitabilmente ad un aumento dei tempi chirurgici di circa 30 minuti, poiché vengono ablati in totale almeno 10 nervi per 2 minuti ciascuno.

Nonostante ciò, i tempi in sala operatoria risultano simili tra i due gruppi, in quanto l'aumento dei tempi chirurgici nel braccio di trattamento, viene compensato da un aumento dei tempi prima dell'induzione dell'anestesia, necessario per il posizionamento del catetere epidurale.

È importante sottolineare il fatto che in corso d'opera ci sono state modifiche nella tecnica di crioanalgesia, nel tentativo di migliorare l'efficacia del trattamento. La curva di apprendimento del chirurgo nell'utilizzo della criosonda, la cui punta incurvata inizialmente risultava difficile da posizionare in modo adeguato a contatto con il nervo intercostale interessato, può aver avuto un ruolo nel miglioramento dei risultati osservato negli ultimi pazienti trattati. Anche per le difficoltà legate alla novità della procedura (tutta l'equipe di sala operatoria ha dovuto prendere confidenza con la nuova procedura i nuovi strumenti), nei primi pazienti del braccio di trattamento i tempi chirurgici sono risultati più lunghi rispetto alla media a causa dell'aumento dei tempi di crioanalgesia (con un tempo maggiore di 33 minuti) e i giorni di degenza erano maggiori rispetto alla media (3 o più giorni di degenza), così come il consumo di morfina (consumo maggiore di 11 mg di morfina nelle 24h), in particolare nel primo giorno post-operatorio. Negli ultimi pazienti trattati con crioanalgesia, i tempi di crioanalgesia sono tendenzialmente diminuiti e abbiamo osservato un minore consumo di morfina al primo giorno post-operatorio e tempi di degenza minori rispetto alla media (gli ultimi tre pazienti trattati con crioanalgesia sono stati dimessi al secondo giorno post-operatorio). Si può osservare quindi come questa tecnica risulti essere dipendente dalla curva di apprendimento dell'operatore.

### ***6-2 DOLORE POST-OPERATORIO, CONSUMO DI MORFINA E DEGENZA***

I risultati preliminari dei primi 14 pazienti dimostrano una durata della degenza significativamente più breve e un minore fabbisogno di oppioidi nel primo giorno post-

operatorio: una media di 3 giorni di degenza e un consumo medio di 11 mg di morfina nei pazienti del braccio della crioanalgesia e una media di 5 giorni di degenza e un consumo medio di 23 mg di morfina nei pazienti del braccio di controllo. Questo dato risulta in linea con i precedenti dati di letteratura<sup>36-39,47</sup>.

Il minor consumo di morfina è un dato importante, in quanto un minor consumo diminuisce il rischio di dipendenza e di insorgenza degli effetti collaterali quali nausea stipsi, vomito, depressione respiratoria che, come conseguenza, porterebbero ad un aumento dei tempi di degenza, una minore partecipazione alla riabilitazione fisioterapica e quindi ad un più lento recupero e una lenta nella ripresa della attività di vita quotidiana.

Ad oggi, si è notato che lo standard di cura e la crioanalgesia forniscono un controllo del dolore ugualmente efficace; infatti, non sono state riscontrate differenze statisticamente significati per quanto riguarda l'intensità del dolore nell'immediato post-operatorio, come dimostrato dai punteggi del dolore equivalenti nel postoperatorio fino al giorno 14 post-operatorio e al follow-up del trentesimo giorno post-operatorio.

Una differenza riscontrabile è la qualità del dolore nel primo giorno post-operatorio: di tipo incidentale e quindi legato soprattutto al movimento nei pazienti sottoposti a crioanalgesia, più costante e che interessa più ore nell'arco della giornata nei pazienti del braccio di controllo.

### ***6-3 QUALITA' DI VITA***

Attualmente in letteratura, gli studi riguardanti la crioanalgesia per il trattamento del PE hanno principalmente come obiettivi primari la valutazione del consumo di oppioidi durante la degenza in ospedale, i giorni di ricovero e il dolore post-operatorio (endpoint secondari anche di questo studio).

Lo standard per la valutazione del dolore viene effettuata mediante l'utilizzo di scale che permettano la quantificazione dell'intensità del dolore (scala NRS, VAS).

Tuttavia, si è osservato che la complessità e la natura multidimensionale del dolore richiedono una valutazione aggiuntiva, per comprendere meglio i fattori affettivi ed emotivi associati al dolore e il recupero fisico e funzionale dopo la procedura di Nuss.

L'obiettivo principale di questo studio, infatti, non è la valutazione dell'intensità del dolore ma è quello di andare a valutare l'effetto della crioanalgesia e dello standard di



cura sulla qualità di vita del paziente a breve tempo dall'intervento e a lungo tempo, utilizzando dei modelli di misurazione dedicati.

Ci si è chiesti pertanto quanto inevitabilmente peggiori la qualità di vita del paziente a 14 giorni dall'intervento (obiettivo primario dello studio) e in quanto tempo si possa raggiungere il recupero completo o addirittura un miglioramento in termini di vita rispetto alle condizioni preesistenti (obiettivi secondari) e se ci sia differenza fra i pazienti trattati con crioanalgesia e con lo standard di cura.

I potenziali benefici che la crioanalgesia si crede possa portare in termini di benessere psicofisico sono rilevanti visto il *setting* di pazienti a cui viene applicata: adolescenti (12-18 anni) e giovani adulti (18-25 anni).

Infatti, il miglioramento della qualità di vita porta con sé un miglior rendimento scolastico (o lavorativo), la possibilità di riprendere più velocemente le attività di vita quotidiana e l'attività fisica, il miglioramento dei rapporti sociali con i coetanei e con il nucleo familiare, un minore consumo di farmaci e quindi un minor rischio di effetti collaterali associati all'assunzione di questi ultimi, nonché verosimilmente, una diminuzione della spesa sanitaria e quindi un minor impatto dal punto di vista economico per i genitori/tutori.

Per riuscire ad esplorare la qualità di vita dell' paziente ci si avvale modelli di misurazione appositi per questa fascia d'età (adolescenti e giovani adulti), che valutano la qualità di vita del paziente legata alla salute (PedsQL), gli effetti del dolore acuto post-operatorio (YAPFAQ) e del dolore cronico post-operatorio (CALI9).

Il limite maggiore di questo è stata la dimensione ridotta del campione e il breve follow-up. Nonostante ciò, siamo stati in grado di dimostrare differenze significative nella durata della degenza e nel fabbisogno di oppioidi tra i due gruppi.

Il numero esiguo di pazienti, e il fatto che per la randomizzazione i due gruppi non erano numericamente confrontabili (9 pazienti nel braccio della crioanalgesia e 5 pazienti nel braccio di controllo) ha reso impossibile per il momento determinare se ci sia una differenza statisticamente significativa nel miglioramento della qualità di vita dei pazienti trattati con crioanalgesia, ma tale dato sarà da valutare quando lo studio sarà completato.

Tuttavia, già con i dati preliminari in nostro possesso, abbiamo osservato una differenza clinicamente significativa tra i due gruppi per quanto riguarda il peggioramento di qualità di vita a 14 giorni dall'intervento: risulta che in caso di crioanalgesia, confrontando la scala PedsQL prima dell'intervento e a 2 settimane dall'intervento, si ha un peggioramento del 25% della qualità di vita dopo la procedura

di Nuss; nei pazienti del gruppo di controllo invece, il peggioramento è di circa il 30%. Questo è un risultato promettente, pur non avendo ancora raggiunto una significatività statistica.

#### **6-4 COMPLICANZE**

Nessuno dei pazienti trattati ha riportato complicanze connesse con la procedura di crioanalgesia e con l'analgisia epidurale

Uno degli effetti collaterali della crioablazione è la diminuzione della sensibilità post-operatoria, anche se sembra essere temporanea. Gli studi esistenti che valutano la crioablazione utilizzata durante la toracotomia, riportano il recupero del nervo entro 1-3 mesi per la maggior parte dei pazienti, ma può arrivare fino a 6 mesi in alcuni pazienti<sup>27</sup>. Attualmente, a causa del breve follow-up, non abbiamo esaminato specificamente questo risultato che sarà valutato a circa 3/6 mesi dall'intervento.

### **7- CONCLUSIONI**

I risultati preliminari ottenuti da questo studio sembrano confermare che la crioanalgesia sia una tecnica promettente per l'analgisia post-operatoria a seguito dell'intervento di MIRPE.

Ad oggi, si è osservata una riduzione di durata della degenza e dell'uso di oppioidi al primo giorno post-operatorio nei pazienti trattati con crioanalgesia; il controllo del dolore risulta invece equivalente fra i due gruppi.

Con i dati attuali, a causa del piccolo gruppo di pazienti preso in analisi e per una rilevante differenza del numero di pazienti tra i due gruppi di studio, non è possibile stabilire con certezza se la crioanalgesia porti a dei miglioramenti per quanto riguarda la qualità di vita del paziente a breve e a lungo termine rispetto allo standard di cura.

Proseguendo con lo studio e con l'aumentare della quantità dei dati a disposizione, si potrà definire se effettivamente la crioanalgesia porti ad un miglioramento della qualità di vita del paziente rispetto allo standard di cura dopo il trattamento del PE.

## 8 - BIBLIOGRAFIA

1. Singhal NR, Jerman JD. A review of anesthetic considerations and postoperative pain control after the Nuss procedure. *Semin Pediatr Surg.* 2018;27(3):156-160.
2. Pastor J, Morales P, Cases E, et al. Evaluation of intercostal cryoanalgesia versus conventional analgesia in postthoracotomy pain. *Respir Int Rev Thorac Dis.* 1996;63(4):241-245.
3. Obermeyer RJ, Goretsky MJ. Chest Wall Deformities in Pediatric Surgery. *Surg Clin North Am.* 2012;92(3):669-684.
4. Brochhausen C, Turial S, Müller FKP, et al. Pectus excavatum: history, hypotheses and treatment options. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2012;14(6):801-806.
5. Oscar H. Mayer MD, Pectus excavatum: Etiology and evaluation, UpToDate, January 2020.
6. Colombani PM. Preoperative assessment of chest wall deformities. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;21(1):58-63.
7. Abdullah F, Harris J. Pectus Excavatum: More Than a Matter of Aesthetics. *Pediatr Ann.* 2016;45(11).
8. Torre M, Palo F. Pectus Excavatum. In: Mattioli G, Petralia P, Torre M, eds. *Pediatric Thoracic Surgery.* Springer International Publishing; 2021:91-96.
9. Sujka JA, St. Peter SD. Quantification of pectus excavatum: Anatomic indices. *Semin Pediatr Surg.* 2018;27(3):122-126.
10. Poston PM, Patel SS, Rajput M, et al. The Correction Index: Setting the Standard for Recommending Operative Repair of Pectus Excavatum. *Ann Thorac Surg.* 2014;97(4):1176-1180.
11. Haecker FM, Krebs TF, Kleitsch KU. Current Development of Minimally Invasive Repair of Pectus Excavatum (MIRPE). *Child Basel Switz.* 2022;9(4):478.
12. Sesia SB, Hradetzky D, Haecker FM. Monitoring the effectiveness of the vacuum bell during pectus excavatum treatment: Technical innovation. *J Pediatr Surg.* 2018;53(3):411-417.
13. Haecker FM, Mayr J. The vacuum bell for treatment of pectus excavatum: an alternative to surgical correction? *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006;29(4):557-561.
14. Obermeyer RJ, Cohen NS, Kelly RE, et al. Nonoperative management of pectus excavatum with vacuum bell therapy: A single center study. *J Pediatr Surg.* 2018;53(6):1221-1225.
15. Toselli L, Chinni E, Nazar-Peirano M, et al. Determinants of success associated with vacuum bell treatment of pectus excavatum. *J Pediatr Surg.* Published online April 2022:S0022346822002834.
16. Alaca N, Alaca I, Yüksel M. Physiotherapy in addition to vacuum bell therapy in patients with pectus excavatum. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2020;31(5):650-656.
17. Nuss D, Obermeyer RJ, Kelly RE. Nuss bar procedure: past, present and future. *Ann Cardiothorac Surg.* 2016;5(5):42233-42433.
18. Torre M, Guerriero V, Wong MCY, Palo F, Lena F, Mattioli G. Complications and trends in minimally invasive repair of pectus excavatum: A large volume, single institution experience. *J Pediatr Surg.* 2021;56(10):1846-1851.
19. Kanagaratnam A, Phan S, Tchantchaleishvilli V, Phan K. Ravitch versus Nuss procedure for pectus excavatum: systematic review and meta-analysis. *Ann Cardiothorac Surg.* 2016;5(5):409-421.
20. Rathmell JP, Fields HL. Pain: Pathophysiology and Management. In: Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* 20th ed. McGraw-Hill Education; 2018.
21. Karcioğlu O, Topacoglu H, Dikme O, Dikme O. A systematic review of the pain scales in adults: Which to use? *Am J Emerg Med.* 2018;36(4):707-714.
22. Savoia G, Ambrosio F, Paoletti F, et al. SIAARTI recommendations for the treatment of postoperative pain. *Minerva Anesthesiol.* 2002;68(10):735-750.
23. Marshall K, McLaughlin K. Pain Management in Thoracic Surgery. *Thorac Surg Clin.* 2020;30(3):339-346.
24. Avila Hernandez AN, Singh P. Epidural Anesthesia. In: *StatPearls.* StatPearls Publishing; 2022.
25. Patel N, Verghese ST, Kane TD. Pain Management Strategies After Minimally Invasive Pectus Repair in Children. In: Verghese ST, Kane TD, eds. *Anesthetic Management in Pediatric General Surgery: Evolving and Current Concepts.* Springer International Publishing; 2021:183-193.
26. St. Peter SD, Weesner KA, Weissend EE, et al. Epidural vs patient-controlled analgesia for postoperative pain after pectus excavatum repair: a prospective, randomized trial. *J Pediatr Surg.* 2012;47(1):148-153.
27. Moorjani N, Zhao F, Tian Y, Liang C, Kaluba J, Maiwand MO. Effects of cryoanalgesia on post-thoracotomy pain and on the structure of intercostal nerves: a human prospective randomized trial and a histological study. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2001;20(3):502-507.
28. Law L, Rayi A, Derian A. Cryoanalgesia. In: *StatPearls.* StatPearls Publishing; 2022.
29. Filippiadis D, Efthymiou E, Tsochatzis A, Kelekis A, Prologo JD. Percutaneous cryoanalgesia for pain palliation: Current status and future trends. *Diagn Interv Imaging.* 2021;102(5):273-278.
30. Gabriel RA, Finneran JJI, Trescot AM, Ilfeld BM. Ultrasound-Guided Percutaneous Cryoneurolysis for

- Postoperative Analgesia After Limb Amputation: A Case Series. *AA Pract.* 2019;12(7):231-234.
31. Percutaneous CT-Guided Cryoablation of the Bilateral Pudendal Nerves for Palliation of Intractable Pain Related to Pelvic Neoplasms - John David Prologo, Sivasai Manyapu, Zachary L. Bercu, Ashmit Mittal, Jason W. Mitchell, 2020. Accessed May 2, 2022. <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1049909119892003>
  32. Prologo JD, Lin E, Horesh Bergquist S, et al. Percutaneous CT-Guided Cryovagotomy in Patients with Class I or Class II Obesity: A Pilot Trial. *Obesity.* 2019;27(8):1255-1265.
  33. Sepsas E, Misthos P, Anagnostopulu M, Toparlaki O, Voyagis G, Kakaris S. The role of intercostal cryoanalgesia in post-thoracotomy analgesia. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2013;16(6):814-818.
  34. Kim S, Idowu O, Palmer B, Lee SH. Use of transthoracic cryoanalgesia during the Nuss procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2016;151(3):887-888.
  35. Sancheti M. Freeze the pain away: The role of cryoanalgesia during a Nuss procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2016;151(3):889-890.
  36. Keller BA, Kabagambe SK, Becker JC, et al. Intercostal nerve cryoablation versus thoracic epidural catheters for postoperative analgesia following pectus excavatum repair: Preliminary outcomes in twenty-six cryoablation patients. *J Pediatr Surg.* 2016;51(12):2033-2038.
  37. Graves C, Idowu O, Lee S, Padilla B, Kim S. Intraoperative cryoanalgesia for managing pain after the Nuss procedure. *J Pediatr Surg.* 2017;52(6):920-924.
  38. Sujka J, Benedict LA, Fraser JD, Aguayo P, Millspaugh DL, St Peter SD. Outcomes Using Cryoablation for Postoperative Pain Control in Children Following Minimally Invasive Pectus Excavatum Repair. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2018;28(11):1383-1386.
  39. Graves CE, Moyer J, Zobel MJ, et al. Intraoperative intercostal nerve cryoablation During the Nuss procedure reduces length of stay and opioid requirement: A randomized clinical trial. *J Pediatr Surg.* 2019;54(11):2250-2256.
  40. Dekonenko C, Dorman RM, Duran Y, et al. Postoperative pain control modalities for pectus excavatum repair: A prospective observational study of cryoablation compared to results of a randomized trial of epidural vs patient-controlled analgesia. *J Pediatr Surg.* 2020;55(8):1444-1447.
  41. Cadaval Gallardo C, Martínez J, Bellía-Munzon G, et al. Thoracoscopic cryoanalgesia: A new strategy for postoperative pain control in minimally invasive pectus excavatum repair. *Cirugia Pediatr Organo Of Soc Espanola Cirugia Pediatr.* 2020;33(1):11-15.
  42. Parrado R, Lee J, McMahon LE, et al. The Use of Cryoanalgesia in Minimally Invasive Repair of Pectus Excavatum: Lessons Learned. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2019;29(10):1244-1251.
  43. Arshad SA, Ferguson DM, Garcia EI, Hebballi NB, Buchanan AC, Tsao K. Cryoanalgesia is Associated With Decreased Postoperative Opioid Use in Minimally Invasive Repair of Pectus Excavatum. *J Surg Res.* 2022;271:1-6.
  44. O'Connor LA, Dua A, Orhurhu V, Hoepf LM, Quinn CC. Opioid Requirements After Intercostal Cryoanalgesia in Thoracic Surgery. *J Surg Res.* 2022;274:232-241.
  45. DiFiore JW, Robertson JO, Chhabada S, et al. Next day discharge after the Nuss procedure using intercostal nerve cryoablation, intercostal nerve blocks, and a perioperative ERAS pain protocol. *J Pediatr Surg.* 2022;57(2):213-218.
  46. Rettig RL, Rudikoff AG, Annie Lo HY, et al. Same-day discharge following the Nuss repair: A comparison. *J Pediatr Surg.* 2022;57(1):135-140.
  47. Torre M, Mameli L, Bonfiglio R, et al. A New Device for Thoracoscopic Cryoanalgesia in Pectus Excavatum Repair: Preliminary Single Center Experience. *Front Pediatr.* 2021
  48. PedsQL TM (Pediatric Quality of Life Inventory TM). <https://www.pedsqrl.org/>
  49. Zempsky WT, O'Hara EA, Santanelli JP, et al. Development and Validation of the Youth Acute Pain Functional Ability Questionnaire (YAPFAQ). *J Pain Off J Am Pain Soc.* 2014;15(12):1319-1327.
  50. Holley AL, Zhou C, Wilson AC, Hainsworth K, Palermo TM. The CALI-9: A brief measure for assessing activity limitations in children and adolescents with chronic pain. *Pain.* 2018;159(1):48-56.
  51. Bomberg H, Bayer I, Wagenpfeil S, et al. Prolonged Catheter Use and Infection in Regional Anesthesia. *Anesthesiology.* 2018;128(4):764-773.

## 9 – RINGRAZIAMENTI

Terminato questo percorso è doveroso ringraziare le persone che mi hanno accompagnata e spronata in tutti questi anni.

Ringrazio innanzitutto il Prof. Girolamo Mattioli, per avermi dato la possibilità di frequentare il reparto di Chirurgia Pediatrica, con l'opportunità di prendere parte a questo studio e il Dott. Michele Torre, per la sua disponibilità, grande pazienza e per i suoi indispensabili consigli durante la stesura della tesi.

Un grazie al Dott. Disma e a Loredana, infermiera della terapia del dolore, per la grande disponibilità e professionalità nell'aiutarmi con la raccolta dati durante questi mesi di lavoro.

Ringrazio la mia famiglia che è stata la mia colonna portante. Un grazie, anche se forse non basta, a mamma e papà, sponsor ufficiali di questi sei lunghi anni. Grazie mamma perché hai sempre tirato fuori il meglio di me, mostrato infinita pazienza anche quando non lo meritavo e mi hai sempre incoraggiata a dare del mio meglio senza mai chiedere niente in cambio (se non di sistemare camera). E papà grazie per il tuo tempo per il tuo amore e per i tuoi sacrifici che affronti sempre con il sorriso senza lamentarti mai, spero un giorno di poter ricambiare. Se oggi sono felice lo devo a voi e se oggi sono realizzata lo devo a voi.

Grazie ai miei FAN(S) numero uno: i miei nonni.

Grazie a nonna Angela per i bigliettini di compleanno, gli gnocchi, le parmigiane, i rotolini ripieni, le canzoni, le babbucce di lana, i top estivi all'uncinetto e le numerose preghiere prima di ogni mio esame, gli angeli chiedono tregua. Grazie per l'amore incondizionato che mi doni ogni giorno.

Grazie nonno Renato e grazie Nonna Rosi, i vostri occhi pieni di orgoglio quando mi guardate mi hanno sempre riempito di motivazione per fare sempre meglio. Vi voglio ringraziare per l'affetto e la gioia che riuscite a regalarmi sempre.

Un grazie immenso a mia zia Nora, seconda mamma e miglior consigliera per i look payettati. Grazie per gli audio whatsapp, per i venerdì mattina ad Iseo, per gli abbracci caldissimi (veramente caldi) e per trattarmi sempre come una figlia. Grazie per il tuo affetto smisurato.

Grazie alle mie cugine: ad Alice che è stata per me una guru per i consigli di università, senza di te non so come avrei fatto, e a Greta che è sempre stata così paziente e dolce anche quando si parlava solamente di medicina.

Ed infine un grazie ai miei fratelli Luca e Nicola, grazie per il vostro silenzioso ma profondo affetto. Grazie Nichi perché le tue doti da ingegnere hanno evitato laghi di lacrime durante la stesura di questa tesi e grazie Luca, perché mi appoggi sempre e non mi dici mai di no, anche quando proprio vorresti. Sono estremamente fortunata ad avervi come fratelli, vi voglio bene.

Un ringraziamento va anche ai miei amici: quelli che ci sono stati sempre, nonostante la lontananza, le difficoltà e i miei cambi di umore, che l'Università non ha fatto che peggiorare.

Un grazie di cuore va a Mimi alias "Ciccio Pasticcio". Grazie per tutto: le chiamate di sfogo, gli abbracci, le infinite risate. Amica, sorella, consigliera e compagna di avventure. Con la tua gentilezza e pazienza mi hai sempre spinto a dare il 100%, senza mai criticare né giudicare e soprattutto non mi hai mai lasciato fare cose stupide... da sola.

Grazie alle mie amiche di una vita, le mie "Vecchie Rocce": Annapaola, Linda, Marta. Grazie perché so che tante volte, piuttosto che parlare di medicina, avreste preferito fare ben altro ma invece mi avete sempre ascoltata e appoggiata. E grazie per il vostro sguardo pieno di entusiasmo ed orgoglio che mi ha dato la carica necessaria per affrontare al meglio ogni difficoltà. Vi voglio bene e vi tengo strette ✕.

Grazie ai miei amici "Marpion": Alghi, Pasi, Passo, Lazza, Paci. Grazie per tutti i soprannomi che mi avete affibbiato (Puppe Puppegol Puppenaz e tanti altri), che mi hanno dato qualche problema di identità. In questi anni mi avete tolto la paura della fatidica domanda: "Che si fa a Capodanno?", con voi qualcosa si riesce sempre ad organizzare. Per questo e per tanto altro vi ringrazio, siete degli amici speciali.

E un immenso grazie alle mie compagne di viaggio: Chiara, Fabiana, Federica e Silvia: compagne di università, nonché compagne di merende, aperitivi e pizze sulla spiaggia. Grazie per questi sei anni di studio ma soprattutto di risate, serate in spiaggia, cene sotto le lucine. Grazie per gli innumerevoli consigli che spaziano dagli abbinamenti di vestiti (Silvia sto pensando a te) a come compilare il questionario per la domanda di

laurea. Senza di voi sicuramente ad oggi starei pagando tutte le multe per essermi dimenticata di pagare le tasse universitarie. Avervi trovato è stata una grande fortuna.

E dulcis in fundo, grazie alle mie coinquiline Ylenia e Camilla.

A Ylenia, ci siamo conosciute per la prima volta sei anni fa, trovandoci nella stessa camera doppia per iniziare inconsapevolmente questo percorso insieme e terminarlo insieme. Si dice che durante la nostra vita il destino ci dono una guida che ci dà i giusti consigli per superare un certo ostacolo o semplicemente portare a termine un percorso specifico. Ecco io credo che questa sia tu e te ne sarò sempre grata.

A Camilla, la nostra “mami” di casa, o come direbbe Yle, il nostro “toro fatto e finito”. Anche qui il destino ha giocato dalla nostra parte per permetterci di vivere insieme dopo mille traslochi. Nonostante l’apparente carattere “spigoloso”, lo so che hai un cuore di panna e la tua dolcezza e i tuoi abbracci sono stati in questi anni una carezza per il cuore.

Grazie di tutto, per i “giovedì schifo”, per le camminate antistress al mare, per le spedizioni da Next per stampare le dispense, per gli incoraggiamenti (e pacche sulla schiena) quando proprio non avevo voglia di studiare e per gli abbracci lunghissimi quando ne avevo più bisogno. Grazie perché non mi sono mai sentita sola anche nei momenti più di sconforto. Siete la mia seconda famiglia. La vostra “grilla” vi vuole bene.

Le persone che andrebbero ringraziate sono molte di più. Vi ho pensati tutti.

Infine, ringrazio me stessa per questa tesi, per i miei sacrifici e per la mia tenacia che mi ha permesso di arrivare fin qui.

La strada per i nostri obiettivi non è sempre diritta. Prendiamo il percorso sbagliato, ci perdiamo, ci voltiamo indietro. Forse però non importa quale strada imbocchiamo ma sceglierne una e scegliere chi portare insieme a noi.

Grazie a tutti voi quindi che avete camminato insieme a me sulle creste dell’Himalaya per aiutarmi a raggiungere quest’obiettivo.

Vi tengo tutti nel cuore.

Sono felicissima.

*Ad maiora semper!*