

LINEE DI INDIRIZZO PER LA GESTIONE DELLE VIE AEREE (nell'ambito dell'epidemia COVID-19)

Febbraio 2021

INTRODUZIONE

L'emanazione da parte della Regione Emilia-Romagna delle Linee di indirizzo per la gestione delle vie aeree nell'adulto ha avviato un percorso virtuoso finalizzato alla prevenzione e alla riduzione del rischio connesso alla gestione delle vie aeree ed anche all'utilizzo appropriato delle risorse di tipo strutturale, tecnologico e organizzativo. L'applicazione delle Linee di indirizzo regionali per la gestione delle vie aeree risulta necessaria per le organizzazioni sanitarie che stanno fronteggiando la pandemia COVID-19. La gestione della via aerea in modo sicuro, accurato e rapido (*"safe, accurate, swift"*-SAS) concorre infatti all'obiettivo primario di prevenire e contrastare la diffusione dell'infezione da SARS-CoV-2, e conseguentemente richiede un ulteriore impegno in termini di clinical and structural competence.

La necessità di gestire in sicurezza le vie aeree dei pazienti ospedalizzati durante il periodo pandemico rende opportuna la produzione di ulteriori indirizzi regionali sulla materia.

La standardizzazione di un protocollo operativo per la gestione delle vie aeree è un presupposto fondamentale per garantire la sicurezza di tutti gli operatori sanitari coinvolti nei differenti setting assistenziali (sala operatoria, pronto soccorso, aree intensive, reparti di degenza ordinaria) nei confronti di una potenziale contaminazione da SARS-CoV-2.

LA GESTIONE DELLA VIA AEREA IN UN PAZIENTE COVID-19

Nell'attuale periodo pandemico da SARS-CoV-2 gli operatori sanitari coinvolti nella gestione delle vie aeree di un paziente ospedalizzato sono indubbiamente esposti ad un maggior rischio di infezione potenziale.

Secondo uno studio pubblicato nel 2012 da Tran K et al. a seguito dell'epidemia da SARS-CoV-1, procedure inerenti la gestione delle vie aeree predispongono l'operatore sanitario a rischio di contagio. In ordine decrescente di rischio, l'estubazione precede l'intubazione endotracheale (*endotracheal intubation-ETI*), seguite da accesso tracheale rapido, intubazione endotracheale in respiro spontaneo (*awake tracheal intubation-ATI*), procedure diagnostiche e di toilette con l'ausilio di endoscopio flessibile, ventilazione non invasiva (compreso *high flow nasal oxygen-HFNO*), ventilazione in maschera facciale, rianimazione cardiopolmonare (prima dell'ETI), suzione tracheale (se non presente un circuito chiuso). La scelta dell'adeguata strategia operativa e dei devices più idonei rappresentano il cardine, parallelamente alla disponibilità di dispositivi medici e di dispositivi di protezione individuale (DPI), della gestione in sicurezza della via aerea di un paziente affetto da critical COVID-19.

Inoltre, la gestione della via aerea in un paziente affetto da COVID-19 viene considerata difficile per motivi anatomici e fisiopatologici del paziente, per ragioni ambientali e psicologiche nel contesto in cui gli operatori si trovano a svolgere la procedura: per tale motivo richiede un'adeguata e appropriata previsione e pianificazione.

Si elencano di seguito alcune delle principali strategie da considerare:

- **Qualsiasi procedura di gestione delle vie aeree dovrebbe essere gestita elettivamente piuttosto che in emergenza**, adottando ogni mezzo utile a raggiungere l'obiettivo del successo al primo tentativo, utilizzando l'induzione ed intubazione a sequenza rapida (*rapid sequence induction and intubation-RSII*), per ridurre al minimo il rischio di contagio da parte del personale sanitario esposto all'aerosolizzazione (Allegato 1).
- **Preparazione del team e comunicazione**: risulta prioritario preparare strategie sequenziali, esplicitamente definite e pianificate in anticipo, attraverso l'utilizzo di strumenti cognitivi, quali le checklist e materiali dedicati (es. poster), per la gestione del paziente affetto da SARS-CoV-2.
- **Gestione dei DPI**: E'opportuno pianificare e standardizzare procedure di vestizione e svestizione all'interno di ogni unità operativa. I membri del team dedicato devono indossare i DPI prima di iniziare qualsiasi procedura di gestione delle vie aeree. I flussi di ingresso e uscita degli operatori sanitari, ancorché adeguatamente protetti dai DPI, rispetto all'area definita COVID, devono essere strettamente regolamentati.
- **Aree a minor rischio di contagio**: le procedure generanti aerosol (*aerosol generating procedures-AGP*) dovrebbero essere eseguite in ambienti a pressione negativa (se disponibili) o in altri setting comunque idonei dal punto di vista impiantistico, dotati di un carrello di gestione delle vie aeree completo, ben equipaggiato e regolarmente ispezionato, dedicato ai pazienti COVID-19.

Si espongono di seguito indicazioni relative a specifiche fasi di gestione delle vie aeree (preossigenazione, ETI e controllo dell'avvenuta ETI, estubazione).

PREOSSIGENAZIONE

I pazienti affetti da COVID-19 sono a rischio di rapida desaturazione: una efficace ed ottimale preossigenazione risulta essenziale.

Dopo l'ottimizzazione e la correzione preventive dell'instabilità emodinamica, la preossigenazione dovrebbe essere effettuata con una FiO₂ del 100% per almeno 3 minuti o otto respiri a capacità vitale forzata per 1 minuto in maschera facciale, oppure proseguendo con CPAP/PSV 10 cmH₂O + PEEP 5 cmH₂O fino al momento della procedura di ETI. L'RSII è indicata in tutti i casi per ridurre al minimo il tempo di apnea durante il quale, ventilando in maschera facciale, si può verificare una significativa aerosolizzazione. Pertanto, laddove indispensabile la ventilazione in maschera facciale questa dovrebbe essere eseguita delicatamente (*gentle ventilation*), a bassi flussi e bassi pressioni, a quattro mani (due operatori).

- Al fine di massimizzare il successo al primo passaggio e non compromettere una ventilazione ottimale (se necessaria) la *manovra di Sellick* (compressione della cricoide con sostegno del collo) non dovrebbe essere eseguita a meno che non ci siano altre indicazioni.
- L'ossigenazione apnoica, idealmente con cannule nasali ed erogazione di bassi flussi di ossigeno (<5 lt/min), è raccomandata per prevenire la desaturazione, durante i tentativi di ETI. Nonostante i noti benefici dell'HFNO, tale tecnica genera ed espone ad aerosolizzazione virale.

INTUBAZIONE ENDOTRACHEALE

Le manovre sulle vie aeree dovrebbero essere eseguite dall'operatore più esperto presente, ottimizzando attrezzature per garantire la più elevata probabilità di successo dell'ETI al primo tentativo.

- E' consigliabile l'uso di un videolaringoscopio, preferibilmente *disposable* o con schermo separato, al fine di ridurre al minimo il contatto con il paziente, incrementare la distanza operatore-paziente, e permettere all'intero team la visione della procedura.
- E' consigliabile precaricare un tubo endotracheale, di misura appropriata, su di un introduttore o un mandrino poiché potrebbe aumentare il tasso di successo al primo tentativo.
- È raccomandata un'induzione farmacologica attenta a minimizzare l'instabilità emodinamica del paziente.
- RSII, per evitare la ventilazione in maschera facciale e rendere la procedura più rapida: Rocuronio (1,2 mg/kg) o succinilcolina (1 mg/kg) devono essere somministrati per garantire un rapido onset di blocco neuromuscolare, prevenire la tosse e l'associata aerosolizzazione, massimizzare il successo al primo tentativo.
- In caso di ETI fallita, considerare il cambiamento di posizione, dispositivo e tecnica tra i tentativi stessi. Valutare l'uso di cannule orofaringee di idonee dimensioni durante la ventilazione in maschera facciale qualora le circostanze o l'anatomia del paziente lo richiedano (macroglossia, edentulia, etc).
- Può essere utilizzata una *gentle ventilation* manuale tra i tentativi di ETI (fino ad un massimo di *due*): deve essere condotta con piccoli volumi correnti, preferibilmente con circuito "rebreathing o parzialmente rebreathing" (come ad es. circuito di Mapleson-Waters).
- Dopo due fallimenti, o in qualsiasi momento in cui si configura una condizione di difficile gestione periprocedurale, un dispositivo sovraglottico di seconda generazione è fortemente consigliato: sono preferibili dispositivi sovraglottici (limitato a *tre* tentativi di posizionamento) che consentano l'intubazione attraverso l'ausilio dell'endoscopio flessibile.

→ Un accesso tracheale rapido, chirurgico o percutaneo, dovrebbe essere considerato prima di uno scenario *'cannot intubate cannot oxygenate'* (CICO), indipendentemente dalla desaturazione critica.

L'ATI dovrebbe essere evitata, a meno che non vi sia una via aerea difficile severa.

Sono necessarie una corretta ed accurata pianificazione, preparazione ed esecuzione della procedura per garantire la sicurezza del paziente e dell'operatore.

La previsione di difficoltà di gestione della via aerea deve prevedere, in caso di paziente infetto e critico da SARS-CoV-2, valutazioni multiparametriche che ne considerino anche le insufficienze d'organo. Il MACOCHA score (Allegato 2) seppur non ampiamente usato e con limiti specifici delle caratteristiche cliniche del COVID-19, è convalidato e raccomandato.

Qualora sia indicata l'ATI, questa dovrebbe essere eseguita da un operatore esperto e la somministrazione endovenosa di sedativi può ridurre al minimo la tosse.

→ La somministrazione di anestetico locale aerosolizzato o vaporizzato dovrebbe essere ridotta al minimo: quando necessario, considerare l'uso di atomizzatori mucosali, tamponi e se l'esperienza clinica lo permette, blocchi periferici.

→ Preferibile utilizzare un endoscopio flessibile monouso, con schermo separato, per un ridotto rischio di contaminazione. Utilizzare maschere facciali dedicate ed a tenuta, per minimizzare il rischio di aerosolizzazione.

→ La sedazione deve essere condotta con farmaci somministrati in infusione continua al fine di ottenere un livello di sedazione target corrispondente alla *ramsay sedation score* (RSS) di 3 (Allegato 3), preferibilmente monofarmacologica, con attenta titolazione degli effetti, al fine di minimizzare il più possibile il riflesso della tosse.

→ Il diametro del tubo endotracheale dovrebbe essere della minor misura appropriata per ridurre il rischio di impingement sulle aritenoidi con conseguente riflesso tussigeno.

→ L'intubazione endotracheale videolaringoscopica in paziente in respiro spontaneo va presa in considerazione.

→ In caso di ATI fallita, in paziente sveglio, la tracheostomia in anestesia locale rappresenta una valida alternativa e deve essere considerata, nonostante il potenziale di aerosolizzazione.

Controllo dell'avvenuta intubazione endotracheale

L'auscultazione non è consigliabile a causa dell'ingombro dei DPI e del rischio di contaminazione, ma la conferma del corretto posizionamento del tubo endotracheale dovrebbe idealmente basarsi su: visualizzazione del passaggio del tubo attraverso le corde vocali, espansione bilaterale del torace, ma soprattutto traccia capnografica stabile e di appropriata forma. Per la rilevazione dell'EtCO₂ si raccomanda l'utilizzo di un capnografo portatile in contesti esterni alla sala operatoria o ad ambienti

intensivi. La SpO₂ non è un valore attendibile di avvenuta ETI, soprattutto in questi pazienti: l'*oxygen exchange* è severamente compromesso dalle condizioni di base. Se disponibile, utilizzare ultrasuoni per eseguire ecografia toracica e controllare il corretto posizionamento del tubo endotracheale.

- Non utilizzare la ventilazione meccanica prima di aver cuffiato in maniera appropriata (20-30 cmH₂O), la cuffia del tubo endotracheale, assicurandosi l'assenza di perdite dal ventilatore.
- Monitoraggio cadenzato della pressione della cuffia e della profondità di posizionamento del tubo endotracheale, soprattutto in corrispondenza di manovre sul paziente, cure igieniche, pronazione o broncoaspirazione.
- I filtri antiparticolati ad alta efficienza (HEPA) dovrebbero essere posizionati tra il dispositivo principale nelle vie aeree ed il circuito respiratorio, compreso il tratto espiratorio del circuito, una volta che il paziente è collegato al ventilatore.
- Per prevenire la dispersione virale, disconnessioni non necessarie dal circuito respiratorio sono scoraggiate. Se è necessaria la disconnessione, la sedazione del paziente deve essere ottimizzata per prevenire la tosse, il ventilatore deve essere impostato in modalità stand-by e il tubo endotracheale clampato.

ESTUBAZIONE

L'estubazione è una procedura generante aerosol in quantità superiore all'ETI.

- Dovrebbe essere eseguita previo posizionamento di mascherina chirurgica sul volto del paziente COVID-19 positivo.
- L'aspirazione tracheale deve essere eseguita solo se necessario, utilizzando un sistema di aspirazione chiuso.
- Sono raccomandate misure farmacologiche per prevenire l'agitazione e la tosse.
- L'utilizzo di scambiatubi, dato l'elevato rischio tussigeno e di aerosolizzazione, dovrebbe essere considerato nel caso di via aerea difficile; più prudente l'utilizzo del *cuff leak test*, comunque procedura potenzialmente airborne.

GESTIONE DEI DISPOSITIVI MEDICI E DI PROTEZIONE INDIVIDUALE

I DPI devono essere considerati come una misura efficace per la protezione dell'operatore sanitario se inseriti all'interno di un più ampio insieme d'interventi che comprenda controlli amministrativi e procedurali, ambientali, organizzativi e tecnici nel contesto assistenziale sanitario, tra i quali particolare rilevanza hanno l'igiene delle mani e l'igiene respiratoria.

Il rischio di contagio da SARS-CoV-2 aumenta indubbiamente quando si eseguono manovre e procedure a rischio di produrre aerosol delle secrezioni del paziente infetto. Alla luce delle conoscenze scientifiche attualmente disponibili, relative anche alle principali modalità di trasmissione della malattia da SARS-CoV-2, si raccomanda di garantire sempre un adeguato livello di protezione per gli operatori sanitari esposti a più elevato rischio professionale, impegnati in aree assistenziali dove vengano effettuate AGP¹.

Precauzioni aggiuntive sono necessarie per gli operatori sanitari al fine di preservare sé stessi e prevenire la trasmissione del virus in ambito sanitario. Tali precauzioni includono l'utilizzo corretto dei DPI e adeguata sensibilizzazione e addestramento alle modalità relative al loro uso, alla vestizione, svestizione ed eliminazione.

Per quanto riguarda la tipologia dei dispositivi medici e di protezione individuale da adottare e le procedure di vestizione/svestizione, si rimanda alle indicazioni di livello nazionale e regionale².

L'esecuzione delle procedure di vestizione/svestizione, che comprende anche indossare e togliere i DPI, richiede il massimo livello di attenzione da parte degli operatori sanitari. In particolare, la svestizione dai DPI, specie quando concomitano stanchezza e stress lavorativo degli operatori sanitari, è associata a maggior rischio di contagio. I membri del team dovrebbero svestirsi dai DPI individualmente e uno alla volta.

Se le condizioni organizzative lo consentono, la presenza di un professionista indipendente che osserva il team dedicato nel corso della vestizione iniziale e della successiva svestizione dei DPI rafforza obiettivamente il livello di sicurezza nell'esecuzione della procedura medesima. Solo gli operatori sanitari più esperti muniti di DPI completi dovrebbero essere presenti all'interno dell'area identificata per la gestione delle vie aeree, all'esterno DPI aggiuntivi e altri membri del personale dovrebbero essere prontamente disponibili.

Barriere specifiche protettive (quali telini o strutture in plexiglass) da posizionare sul capo del paziente durante la procedura di gestione della via aerea, non sono stati validati nella routine assistenziale, rendendo inoltre più complesse l'approccio alla via aerea.

¹ Rapporto ISS COVID-19 n. 2/2020 Rev. 2 - Indicazioni ad interim per un utilizzo razionale delle protezioni per infezione da SARS-COV-2 nelle attività sanitarie e sociosanitarie (assistenza a soggetti affetti da COVID-19) nell'attuale scenario emergenziale SARS-COV-2. Versione del 10 maggio 2020.

² Circolare del Ministero della Salute del 22/02/2020. Nota della Regione Emilia-Romagna PG/2020/0202349 del 07/03/2020

COMPETENZE, CONDIZIONI LOGISTICHE E STRUMENTI PER LA GESTIONE DEL RISCHIO

Al medico responsabile del controllo delle vie aeree (airway leader) e al suo team sono richieste alte e specifiche competenze nella gestione della via aerea, nelle differenti aree assistenziali in cui sono coinvolti, sia in termini di technical che di non technical skills.

La comunicazione tra i differenti componenti del team deve utilizzare un linguaggio chiaro, semplice e diretto: i compiti e le istruzioni devono essere recepiti. La verifica, efficace, deve essere effettuata attraverso la *“closed loop communication”* (ripetere ciò che hai capito alla persona che parla): i DPI possono infatti rappresentare anche una barriera alla corretta comunicazione.

Il briefing pre-procedurale e il debriefing post-procedurale sono fondamentali per individuare ed esaminare gli errori, e standardizzare i processi operativi. La formazione e la simulazione restano fondamentali durante l'evoluzione di questa pandemia ed interessano tutti gli operatori sanitari coinvolti.

L'identificazione di ambienti dedicati al briefing/debriefing ed al coordinamento del team, l'utilizzo di checklist specifiche e di ausili cognitivi (es. sigle: SAS, STOP-COVID) sono tutti elementi cruciali per ridurre il carico di lavoro fisico e intellettuale.

BIBLIOGRAFIA

World Health Organization. Clinical management of COVID-19. Interim guidance. 2020, May 27.

Di Giacinto I et al. SIAARTI-Raccomandazioni per la gestione del paziente critico COVID-19. Available from: <http://www.siaarti.it/SiteAssets/News/COVID19%20-%20documenti%20SIAARTI/SIAARTI%20-%20RACCOMANDAZIONI%20PER%20LA%20GESTIONE%20DEL%20PAZIENTE%20CRITICO%20COVID-19.pdf> [cited 2020, nov 19].

Sorbello M et al; Società Italiana di Anestesia Analgesia Rianimazione e Terapia Intensiva (SIAARTI) Airway Research Group, and The European Airway Management Society. The Italian coronavirus disease 2019 outbreak: recommendations from clinical practice. *Anaesthesia*. 2020 Jun;75(6):724-732.

Cook TM et al. Consensus guidelines for managing the airway in patients with COVID-19: Guidelines from the Difficult Airway Society, the Association of Anaesthetists the Intensive Care Society, the Faculty of Intensive Care Medicine and the Royal College of Anaesthetists. *Anaesthesia*. 2020 Jun;75(6):785-799.

Patwa A et al. All India difficult airway association (AIDAA) consensus guidelines for airway management in the operating room during the COVID-19 pandemic. *Indian J Anaesth*. 2020 May;64(Suppl 2):S107-S115.

Sorbello M, Di Giacinto I, Bressan F et al. SIAARTI – Covid-19 – Controllo delle vie aeree. Available from: <http://www.siaarti.it/SiteAssets/News/COVID19%20-%20documenti%20SIAARTI/SIAARTI%20-%20Covid-19%20-%20Controllo%20vie%20aeree%20rev.1.2.pdf> [cited 2020, nov 19].

Sorbello M et al. Aerosol boxes and barrier enclosures for airway management in COVID-19 patients: a scoping review and narrative synthesis. *Br J Anaesth*. 2020 Dec;125(6):880-894.

Nimmagadda U et al. Preoxygenation: physiologic basis, benefits, and potential risks. *Anesthesia and Analgesia* 2017; 124: 507–17.

Casey JD et al. Bag-mask ventilation during tracheal intubation of critically ill adults. *New England Journal of Medicine* 2019; 380: 811–82.

Ahmad I et al. Difficult Airway Society guidelines for awake tracheal intubation (ATI) in adults. *Anaesthesia* 2020; 75: 509–28.

Solidoro P et al. Competences in bronchoscopy for Intensive Care Unit, anesthesiology, thoracic surgery and lung transplantation. *Panminerva Medica* 2019; 61: 367–85.

Cabrini L et al. Awake fiberoptic intubation protocols in the operating room for anticipated difficult airway: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesia and Analgesia* 2019; 128: 971–80.

Tran K et al. Aerosol generating procedures and risk of transmission of acute respiratory infections to healthcare workers: a systematic review. *PLoS ONE* 2012; 7: e35797.

Wax RS et al. Practical recommendations for critical care and anesthesiology teams caring for novel coronavirus (2019-nCoV) patients. *Can J Anaesth.* 2020 May;67(5):568-576.

Sorbello M et al. Endotracheal intubation confirmation in COVID-19 patients: (ultra)sound is better than silence. *Minerva Anestesiol.* 2020 Nov 11. doi: 10.23736/S0375-9393.20.14908-3.

El-Boghdadly K et al. Risks to healthcare workers following tracheal intubation of patients with COVID-19: a prospective international multicentre cohort study. *Anaesthesia.* 2020 Nov;75(11):1437-1447.

Kristensen MS, Thomsen JLD. Minimising droplet and virus spread during and after tracheal extubation. *Br J Anaesth.* 2020;125(1):e197-e198.

Gibbins M et al. Airway management equipment and practice: time to optimise institutional, team, and personal preparedness. *Br J Anaesth.* 2020 Sep;125(3):221-224. doi: 10.1016/j.bja.2020.06.012.

Rational use of personal protective equipment for coronavirus disease (COVID-19) and considerations during severe shortages”
https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331695/WHO-2019-nCov-IPC_PPE_use-2020.3-eng.pdf [cited 2021, jan 9].

Regione Emilia Romagna, Agenzia sanitaria e sociale regionale. Linee di indirizzo per la gestione delle vie aeree nell'adulto. Novembre 2018.

Erdem H, Lucey DR. Healthcare worker infections and deaths due to COVID-19: A survey from 37 nations and a call for WHO to post national data on their website. *International Journal of Infectious Diseases* 102 (2021) 239–241.

Rapporto ISS COVID-19 n. 2/2020 Rev. 2 - Indicazioni ad interim per un utilizzo razionale delle protezioni per infezione da SARS-COV-2 nelle attività sanitarie e sociosanitarie (assistenza a soggetti affetti da COVID-19) nell'attuale scenario emergenziale SARS-COV-2. Versione del 10 maggio 2020.

Circolare del Ministero della Salute del 22/02/2020.

Regione Emilia-Romagna Indicazioni relative alle infezioni da SARS-CoV-2. Precisazioni in tema di Dispositivi di Protezione Individuale per operatori sanitari (Nota PG/2020/0202349 del 07/03/2020).

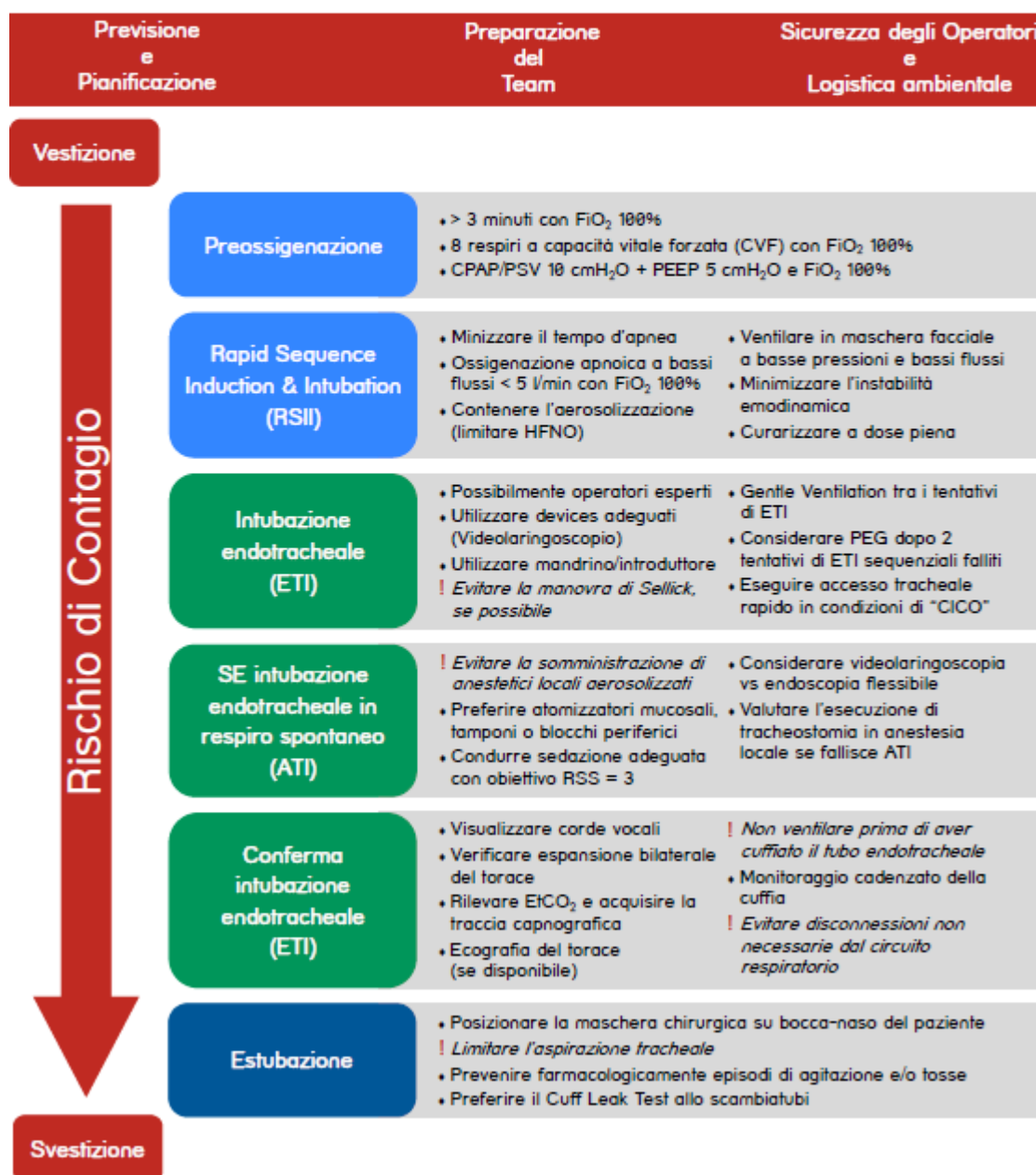
LEGENDA

AGP	procedure generanti aerosol
ATI	intubazione endotracheale in respiro spontaneo
BIPAP	ventilazione bifasica a pressione positiva
CICO	cannot intubate cannot oxygenate
CPAP	pressione positiva continua non invasiva delle vie aeree
DPI	dispositivi di protezione individuale
ETI	intubazione endotracheale
HEPA	filtri antiparticolati ad alta efficienza
HFNO	ossigenoterapia nasale ad alto flusso
NIV	ventilazione non invasiva
PSV	ventilazione a pressione di supporto
RSII	induzione ed intubazione a sequenza rapida
RSS	ramsay sedation score

ALLEGATO 1. FLOW-CHART - GESTIONE VIE AEREE IN PAZIENTI SARS-COV-2 POSITIVI



Gestione delle vie aeree nell'ambito dell'epidemia COVID-19



Versione 1.0 - 02 febbraio 2021

ALLEGATO 2 – MACOCHA SCORE

FATTORI	PUNTEGGIO
Relativi al paziente	
Mallampati III/IV	5
OSA	2
Ridotta mobilità atlanto-occipitale	1
Distanza inter-incisiva < 3 cm	1
Relativi alla patologia	
Coma	1
Ipossiemia severa (80%)	1
Relativi all'operatore	
Non-anestesista	1
	12
<i>Punteggio Macocha (0 = facile, 12 = molto difficile) Score > 2 è predittivo di difficoltà nella gestione della via aerea</i>	

ALLEGATO 3. RAMSAY SEDATION SCORE

SCALA RAMSEY (profondità di sedazione)	
Descrizione	Punteggio
Paziente ansioso ed estremamente agitato	1
Paziente cooperante, tranquillo ed orientato spazio-temporalmente	2
Paziente sedato ma ancora in grado di eseguire compiti semplici	3
Paziente assopito ma in grado di rispondere prontamente, anche se in modo non finalistico, a stimoli esterni	4
Paziente assopito e con risposta torpida e molto rallentata anche a stimoli dolorosi	5
Paziente comatoso e non più in grado di fornire alcun tipo di risposta anche a stimoli intensi	6