

**Università degli Studi di Padova**  
**Scuola di Medicina e Chirurgia**  
**Dipartimento di Medicina**  
**Corso di Laurea in Infermieristica**

TESI di LAUREA

**Infusione di liquidi nello shock  
emorragico nel trauma  
preospedaliero : cristalloidi o  
colloidi?**

Relatore: **Dott. Andrea Paoli**

Laureanda: **Bravo Vanessa**  
matricola n. 1228486

Anno Accademico 2021/2022



## ABSTRACT

**Problema** : Il Trauma Maggiore è il risultato di un evento capace di causare lesioni in grado di determinare un rischio immediato o potenziale per la sopravvivenza del paziente ed è la prima causa di morte tra le persone con età inferiore a 45 anni. (Istituto Superiore di Sanità [ISS], 2019).

La distribuzione temporale dei decessi per trauma maggiore riconosce un primo picco di decessi sulla scena dell'evento che si continua con le morti che avvengono nelle prime ore dopo l'arrivo in ospedale. La percentuale di decessi si riduce progressivamente nei giorni e settimane seguenti, senza che sia più riconoscibile, come era in passato, un terzo picco di morti. La riduzione dei decessi cosiddetti evitabili può essere ottenuta con una particolare attenzione sulla prima parte del percorso assistenziale, sul territorio e durante il trasporto all'Ospedale. (Istituto Superiore di Sanità [ISS], 2019). Il reintegro volêmico del paziente traumatizzato emorragico è, quindi, un elemento cardine durante il soccorso preospedaliero in quanto deve, da un lato garantire la perfusione d'organo, dall'altro evitare l'instaurarsi della coagulopatia. (HEMS, 2012). La rianimazione con fluidi con soluzioni colloidali e cristalloidi è un intervento onnipresente in area critica e ci sono prove emergenti che la tipologia e il dosaggio del fluido di rianimazione può influenzare gli esiti centrati sul paziente. (Myburgh J.A. et al, 2013).

**Scopo** : Valutare quale soluzione, tra colloidali e cristalloidi, sia più idonea nel paziente con shock emorragico causato da incidente stradale, in modo tale da rendere possibile una chiara e precisa presa di decisione da parte dell'infermiere che esercita la sua professione nel servizio di urgenza ed emergenza.

**Risultati** : sono stati presi in analisi nove articoli, quattro revisioni della letteratura, tre revisioni sistematiche e meta-analisi, una meta-analisi e una linea guida.

**Conclusione** : Da quanto emerso nella revisione non ci sono chiare evidenze che affermino che la rianimazione con colloidali riduca il rischio di morte e migliori la sopravvivenza rispetto alla rianimazione con cristalloidi in pazienti traumatizzati in shock emorragico. Si evidenzia che l'albumina non deve essere somministrata nel trauma cranico, in quanto aumenta la mortalità. L'eccessiva somministrazione di liquidi deve essere evitata in ambito preospedaliero in quanto può peggiorare il sanguinamento a causa della diluizione dei fattori della coagulazione presenti nel sangue, innescando il circolo vizioso della triade letale. In caso di un tempo di trasporto superiore ai 10-15 minuti è indicata la somministrazione di soluzioni elettrolitiche in boli di 250 ml alla volta.

**Parole chiave** : colloidali, cristalloidi, shock emorragico, infusione preospedaliera.

**Key Words** : colloids, crystalloids, hemorrhagic shock, prehospital intravenous fluid administration.



---

*INDICE*

---

|  |        |
|--|--------|
| ABSTRACT                                       |        |
| INTRODUZIONE                                   | pag.1  |
| CAPITOLO I – PRESENTAZIONE DEL PROBLEMA        | pag.3  |
| 1.1 Presentazione del problema                 | pag.3  |
| 1.2 La distribuzione dei fluidi nell'organismo | pag.4  |
| 1.3 Definizione di shock emorragico            | pag.5  |
| 1.4 I meccanismi di compenso                   | pag.7  |
| 1.4.1 Meccanismi di compenso macrocircolatori  | pag.7  |
| 1.4.2 Meccanismi di compenso microcircolatori  | pag.7  |
| 1.5 I cristalloidi                             | pag.8  |
| 1.6 I colloidi                                 | pag.8  |
| CAPITOLO II – SCOPI DELLO STUDIO               | pag.11 |
| 2.1. Obiettivo dello studio                    | pag.11 |
| 2.2. Quesiti di ricerca                        | pag.11 |
| CAPITOLO III – MATERIALI E METODI              | pag.13 |
| 3.1 Criteri di selezione degli studi           | pag.13 |
| 3.2 Strategia di ricerca degli studi           | pag.13 |
| 3.3 Selezione degli studi                      | pag.14 |
| CAPITOLO IV – RISULTATI                        | pag.21 |
| CAPITOLO V– DISCUSSIONE                        | pag.25 |
| CAPITOLO VI – CONCLUSIONI                      | pag.27 |
| BIBLIOGRAFIA                                   |        |
| SITOGRAFIA                                     |        |



---

## INTRODUZIONE

---

Il trauma nei Paesi occidentali è la terza causa di morte dopo le malattie cardiovascolari ed i tumori e, a livello globale, la prima causa di morte nella popolazione nella fascia di età compresa fra 18 e 29 anni sono gli incidenti stradali. L'impatto sociale dell'evento traumatico è estremamente rilevante poiché spesso interessa pazienti giovani ed in età lavorativa che richiedono assistenza prolungata ed un alto livello di specializzazione. A livello globale i postumi di trauma maggiore saranno la terza causa di disabilità entro il 2030. (World Health Organization, 2015). Si definisce trauma maggiore una condizione che determini una o più lesioni di cui almeno una sia in grado di determinare un rischio immediato o potenziale per la sopravvivenza o per un'invalidità grave. Il trauma maggiore può essere mono-distrettuale oppure poli-distrettuale. Anche se comunemente il trauma maggiore poli-distrettuale viene definito politrauma, questo termine, più correttamente si dovrebbe riferire alla presenza di lesioni in diverse parti del corpo conseguenti ad impatti multipli. Il Trauma maggiore è definito come una condizione "tempo-dipendente". (Istituto Superiore Sanità, 2019). L'emorragia è la causa predominante di prevenibili morti dopo lesioni. Identificare, controllare rapidamente l'emorragia e iniziare la rianimazione sono fasi cruciali nella valutazione e gestione di tali pazienti (American College of Surgeon, 2018). Nel 1832, venne utilizzata per la prima volta la soluzione fisiologica da parte del Dott. Thomas Patta e tutt'oggi, la somministrazione di liquidi per via endovenosa è diventata una terapia onnipresente nell'area critica. Il reintegro volêmico è fondamentale nel trattamento dei pazienti con sepsi, shock emorragico e altre patologie fatali. La somministrazione dei liquidi per via endovenosa è fondamentale in area critica, ma le domande chiave riguardanti la composizione ottimale del fluido e la sua dose non hanno ancora trovato risposta (Casey J.D. et al, 2018).





### **1.1 presentazione del problema**

Per il paziente politraumatizzato, una perdita ematica massiva una causa comune di morte precoce, insieme all'ipossia e il trauma cranico. (Fecher A. et al, 2021). L'emorragia è la più comune causa di shock nei feriti, e un sostanziale numero di pazienti traumatizzati arriva in ospedale con gravi disturbi fisiologici dovuti a insufficienza circolatoria acuta. (Fecher A. et al, 2021). Lo shock ipovolemico è una condizione di inadeguata perfusione d'organo causata da una perdita di volume intravascolare, solitamente acuto. Il risultato è una riduzione del precarico cardiaco causato da una ridotta macrocircolazione e microcircolazione, con conseguenze negative che si riflettono sul metabolismo tissutale. (Standl T. et al, 2018). L'ipovolemia richiede un'attenzione e un trattamento immediati per prevenire danni permanenti agli organi e il decesso del paziente. (Melendez Rivera J.G. et al,2022).

La rianimazione con fluidi è uno dei più comuni e importanti metodi nella gestione dei pazienti gravemente ipotensi. Cristalloidi e colloidi sono stati utilizzati per più di 100 anni per la rianimazione con liquidi. Negli ultimi decenni, diversi colloidi, più grandi soluzioni molecolari insolubili, sono stati sviluppati per migliorare il volume intravascolare più efficacemente. (Tseng C.H. et al, 2020).

Nonostante la somministrazione endovenosa di fluidi è comunemente utilizzata in medicina, la scelta del fluido ottimale rimane non ben definito. Vi è una crescente evidenza nella medicina umana che la scelta del fluido può avere un impatto sul risultato, in particolare nei pazienti critici. (Rudloff E. et al, 2021).

Il ruolo dell'infermiere in questi eventi è fondamentale per un corretto reintegro volumico nel paziente traumatizzato emorragico, in presenza o in assenza del medico, in quanto come cita il D.P.R 27 marzo 1992, nell'articolo 10 comma 1 "Il personale infermieristico professionale, nello svolgimento del servizio di emergenza, può essere autorizzato a praticare iniezioni per via endovenosa e fleboclisi, nonché a svolgere le altre attività e manovre atte a salvaguardare le funzioni vitali, previste dai protocolli decisi dal medico responsabile del servizio". Queste azioni hanno l'obiettivo di migliorare la sopravvivenza.

Inoltre, La Società italiana di medicina di emergenza-urgenza (SIMEU) e l'Italian Resuscitation Council (IRC) hanno elaborato un *policy statement* comune che chiarisce ancora meglio la questione del “Trattamento farmacologico da parte dell'infermiere nell'emergenza territoriale”, approvato nel Consiglio Direttivo Nazionale IRC del 05 novembre 2015 e approvato nel Consiglio Direttivo Nazionale SIMEU del 07 novembre 2015. Nel documento viene dichiarato che un ruolo strategico viene rivestito dal sistema di Emergenza Territoriale e, all'interno di questo, dalla figura Infermieristica, che, nella gran parte dei casi, rappresenta il punto di collegamento per la maggior parte delle postazioni, in costante riferimento con la componente Medica, considerato l'attuale contesto organizzativo articolato a più livelli di complessità. In particolare la somministrazione da parte degli infermieri di terapie farmacologiche si inquadra in un processo finalizzato alla tempestività del trattamento e spesso risulta essenziale per la salvaguardia della vita e/o della salute dei pazienti, come in caso di overdose da oppiacei, grave sindrome ipoglicemica, sindrome coronarica acuta, insufficienza respiratoria acuta, ecc.; i cui presupposti giuridici vanno ricercati nel sopracitato articolo 10 del D.P.R. 27 marzo 1999, coniugato con il DM 739/94 e dalla Legge 42/99, caratterizzata dal riconoscimento di specifica autonomia e responsabilità professionale in ambito preventivo, curativo, palliativo e riabilitativo. In base alle precedenti considerazioni, numerose realtà italiane di Emergenza Territoriale hanno adottato procedure che prevedono la possibilità di intervento terapeutico, anche farmacologico, da parte degli infermieri dell'Emergenza Territoriale, nelle situazioni a rapida evoluzione (tempo dipendenti) e potenzialmente pericolose per la vita. Tali procedure sono eseguite nel rispetto di protocolli condivisi ed emanati dal Direttore della Centrale Operativa 118 territorialmente competente in continuo contatto telematico con i Medici di Centrale e del Dipartimento d'Emergenza.

## **1.2 La distribuzione dei fluidi nell'organismo**

Gli esseri umani sono creature composte principalmente di acqua. È l'essenza della vita e la soluzione acquosa di base in cui si verificano tutti i processi biochimici essenziali che producono vita. Il 75% del peso corporeo degli esseri umani è composto da acqua. (Brinkman J.E. et al, 2022)

La distribuzione del fluido nel corpo può essere suddivisa in due categorie principali: liquido intracellulare e fluido extracellulare. Il fluido intracellulare approssimativamente è il 40% del peso corporeo, mentre il fluido extracellulare comprende circa il 20% del peso corporeo totale e ulteriori sottocategorie come il plasma, che rappresenta circa il 5% del peso corporeo e dello spazio interstiziale, che è circa il 12% del peso corporeo.

Gli spazi extracellulari contengono alte concentrazioni di sodio, cloruro, bicarbonato e proteine, ma sono relativamente bassi di potassio, magnesio e fosfato. I liquidi intracellulari tendono a contenere alti livelli di fosfato, di magnesio, di potassio e di proteine ma con concentrazioni basse di sodio, cloro e bicarbonati. (Brinkman J.E. et al, 2022)

I liquidi corporei normalmente si spostano tra i due principali compartimenti corporei, o spazi, per mantenere un equilibrio. La perdita di liquidi può alterare questo equilibrio. (Hinkle J.L. et al, 2017)

### **1.3 Definizione dello shock emorragico**

Lo shock è definito come perfusione inadeguata di organi e tessuti periferici ed è classificato sulla base della sua eziologia come ipovolemico, cardiogeno o restrittivo (vasodilatatore/distributivo). (Kislitsina, O. N. et al, 2019).

Lo shock ipovolemico è diviso in quattro sottotipi :

- Shock emorragico, secondario a un'emorragia acuta senza gravi lesioni ai tessuti molli
- Shock emorragico traumatico, derivante da un'emorragia acuta con lesioni dei tessuti molli e, in aggiunta, rilascio di attivatori del sistema immunitario
- Shock ipovolemico in senso stretto, risultante da una riduzione critica del volume del plasma circolante senza emorragia acuta
- Shock ipovolemico traumatico, derivante da un riduzione critica del volume plasmatico circolante senza emorragia acuta, a causa di lesioni ai tessuti molli

e il rilascio di mediatori del sistema immunitario. (Standl T. et al, 2018). Gli effetti fisiologici dell'emorragia sono divisi in quattro classi, sulla base di segni clinici, che sono utili per stimare la percentuale di perdita di sangue acuta.

La classe I è caratterizzata da una perdita ematica inferiore al 15%, le manifestazioni cliniche della riduzione del volume ematico sono minime, dove, si può presentare un

lieve aumento della frequenza cardiaca. Non si manifestano cambiamenti rilevanti della pressione arteriosa, della qualità del polso o della frequenza respiratoria.

La classe II consiste in una perdita ematica compresa tra il 15% e il 30%. Le manifestazioni cliniche includono tachicardia, tachipnea e una diminuzione dell'ampiezza del polso. Inoltre, possono manifestarsi alterazioni a carico del sistema nervoso centrale come ansia, paura e ostilità.

La classe III rappresenta una perdita ematica compresa tra il 31% e il 40%. In questo stadio la persona presenta i tipici segni di inadeguata perfusione, incluso una tachicardia marcata e tachipnea, significative alterazioni dello stato mentale e una riduzione misurabile della pressione arteriosa.

La classe IV è caratterizzata da un grado di dissanguamento pericoloso per la vita. I segni includono una tachicardia marcata, un significativo calo pressorio e un polso filiforme o una pressione diastolica non rilevabile. La produzione di urina è assente, lo stato mentale è fortemente ridotto e, al tatto e alla vista, la cute appare fredda e pallida. (American College of Surgeons, 2018)

Lo shock viene definito dal punto di vista clinico a seconda della severità come compensato o scompensato. Nello shock compensato alcuni meccanismi omeostatici agiscono per determinare il recupero spontaneo. (Saladin K.S., 2018)

Per comprendere le risposte fisiologiche e i conseguenti segni e sintomi clinici, il continuum dello shock viene diviso in fasi : fase compensatoria (stadio 1), fase progressiva (2) e fase irreversibile (stadio 3). (Hinkle J.L. et al, 2017)

| Parametro                         | Classe I     | Classe II     | Classe III      | Classe IV                         |
|-----------------------------------|--------------|---------------|-----------------|-----------------------------------|
| Perdita ematica approssimativa    | < 15%        | 15%-30%       | 31%-40%         | >40%                              |
| Frequenza cardiaca                | ↔            | ↔/↑           | ↑               | ↑/↑↑                              |
| Pressione arteriosa               | ↔            | ↔             | ↔/↓             | ↓                                 |
| Pressione arteriosa differenziale | ↔            | ↓             | ↓               | ↓                                 |
| Frequenza respiratoria            | ↔            | ↔             | ↔/↑             | ↑                                 |
| Diuresi                           | ↔            | ↔             | ↓               | ↓↓                                |
| Punteggio Glasgow Coma Scale      | ↔            | ↔             | ↓               | ↓                                 |
| Diminuzione di basi               | 0 – -2 mEq/L | -2 – -6 mEq/L | - 6 – -10 mEq/L | -10 o meno mEq/L                  |
| Necessità di prodotti ematici     | monitorare   | possibile     | sì              | Protocollo di trasfusione massiva |

Tabella I. Segni e sintomi dell'emorragia suddivise per classi, da American College of Surgeons Committee on Trauma: Advanced trauma life support 10ª edizione, 2018

## 1.4 I meccanismi di compenso

### 1.4.1 meccanismi di compenso macrocircolatori

A livello macrocircolatorio, la caduta della gittata cardiaca (GC) comporterà tardivamente una diminuzione della pressione arteriosa media (PAM). In effetti, la pressione arteriosa media, variabile finemente regolata, è a lungo compensata da un aumento delle resistenze vascolari periferiche.

L'attivazione del sistema simpatico è un meccanismo adattivo rapido che provoca vasocostrizione arteriosa disomogenea, favorendo i circoli nobili, coronarico e cerebrale, a scapito dei territori splancnici e muscolocutanei. Inoltre, si realizza una vasocostrizione venosa, aumentando la volemia mediante una diminuzione dell'effetto capacitivo venoso. Infine, l'aumento dell'inotropismo e della frequenza cardiaca contribuirà a mantenere la gittata cardiaca fino ad una certa soglia (Lanchon R. et al, 2018).

### 1.4.2 I meccanismi di compenso microcircolatori

A livello del microcircolo, la caduta della gittata cardiaca porterà a una diminuzione del trasporto arterioso di ossigeno.

Di fronte a una diminuzione del trasporto di ossigeno, i tessuti attivano una serie di meccanismi compensatori, che permettono di adattare al meglio il tono vascolare locale alle richieste cellulari in ossigeno.

L'aumento della zona di scambio capillare porta a un'omogeneizzazione delle portate microcircolatorie e a un aumento delle capacità di diffusione dell'ossigeno.

Un altro elemento essenziale che favorisce l'ossigenazione tissutale è l'innalzamento locale della pressione parziale di anidride carbonica ( $\text{PaCO}_2$ ), della concentrazione eritrocitaria di 2,3-difosfoglicerato e dell'acidosi tissutale, che contribuiscono a spostare verso destra la curva di dissociazione dell'emoglobina per favorire la liberazione tissutale di ossigeno.

Infine, una riduzione della pressione idrostatica a livello capillare consente una mobilizzazione del liquido interstiziale verso il settore intravascolare, al fine di ricostruire una parte del volume plasmatico totale e di aumentare il ritorno venoso. (Lanchon R. et al, 2018).

### **1.5 I cristalloidi**

Una soluzione cristalloide è una soluzione acquosa composta da acqua e piccoli soluti come elettroliti e glucosio. Le soluzioni cristalloidi possono essere classificate in ipotoniche, isotoniche o ipertoniche. (Rudloff E. et al, 2021)

I cristalloidi sono i liquidi endovenosi più comunemente somministrati perché sono poco costosi, ampiamente disponibili e (nella maggior parte dei contesti) producono equivalenti risultati alle preparazioni colloidali. (Casey J.D., 2018)

I cristalloidi sono la prima scelta per la rianimazione con fluidi in presenza di ipovolemia, emorragia, sepsi e disidratazione. (Epstein E.M. et al, 2022)

La soluzione cristalloide utilizzata più frequentemente è il Sodio Cloruro 0,9%, più comunemente conosciuta come soluzione salina 0,9%. Altre soluzioni cristalloidi sono soluzioni di Sodio Lattato (Ringer Lattato, soluzione di Hartmann) e soluzioni glucosate. (Smith L., 2017).

### **1.6 I colloid**

Le soluzioni colloidali possono essere divise in colloid naturali e sintetiche. I colloid naturali sono prodotti contenenti proteine, come il sangue intero, plasma e soluzioni di albumina concentrata. I colloid sintetici includono gelatine, amidi, destrani e polisaccaridi complessi (Rudloff E. et al, 2021)

I colloidi sono soluzioni gelatinose che mantengono un'alta pressione osmotica nel sangue. Le molecole presenti nelle soluzioni colloidali sono troppo grandi per attraversare la membrana semipermeabile dei capillari, quindi, i colloidi rimangono nello spazio intravascolare per un tempo superiore rispetto ai cristalloidi. (L. Smith, 2017).

Le gelatine polimerizzate con ponti di urea sono disponibili in soluzioni al 3,5% con P.M. 35.000 (700 mOsm/L). Le caratteristiche principali sono un'emivita di 4 ore circa, assenza di accumulo nell'organismo e quindi nessun limite alla quantità massima somministrabile; nessuna interferenza con la coagulazione e la tipizzazione dei gruppi sanguigni e possibilità di reazioni di ipersensibilità.

Il destrano 70 è il polisaccaride nella sua formulazione ad alto peso molecolare. Viene trattenuto nello spazio intravascolare per più del 30% a 24 ore dall'infusione. La massima quantità somministrabile è limitata a 1-2 L/die per 2-3 giorni.

Il destrano 40, o destrano a basso peso molecolare, ormai viene utilizzato solo nella profilassi della tromboembolia post-operatoria.

L'amido idrossietilico è un colloide sintetico derivato dall'amilopectina, disponibile al 6% in soluzione di sodio cloruro isotonica.

La somministrazione d'amido idrossietilico 130/0.4 determina un aumento della volemia pari al 100% del volume somministrato che permane circa 6 ore, con un effetto plateau tra le 4 e le 6 ore. (Chiaranda M., 2022)





## CAPITOLO II – SCOPI DELLO STUDIO

### **2.1 Obiettivo dello studio**

L'obiettivo di questa tesi è verificare, attraverso una revisione della letteratura, quale sia la soluzione migliore nel trattamento dell'ipovolemia nel paziente traumatizzato, con il fine ultimo di orientare gli infermieri che lavorano nel servizio di urgenza ed emergenza.

### **2.2 Quesiti di ricerca**

L'elaborato di tesi, coerentemente con l'obiettivo posto, intende dare risposta ai seguenti quesiti :

- L'utilizzo di soluzioni cristalloidi è efficace nel trattamento dell'ipovolemia secondaria a emorragia ?
- L'utilizzo di soluzioni colloidali è efficace nel trattamento dell'ipovolemia secondaria a emorragia ?
- Quale tra le due soluzioni proposte ha più efficacia terapeutica nel trattamento dell'ipovolemia?



### **3.1 Criteri di selezione degli studi**

#### **Disegno di studio:**

Per la revisione bibliografica oggetto di questa tesi sono stati presi in considerazione gli articoli più recenti e più completi degli ultimi cinque anni.

Sono stati definiti eleggibili tutti gli articoli e gli studi che hanno preso in considerazione la comparazione nella somministrazione di cristalloidi o colloidali in pazienti con shock emorragico.

**Tipologia dei partecipanti:** persone con stato di shock emorragico in un setting extraospedaliero che necessitavano di una rianimazione con fluidi ; non sono stati posti limiti riguardanti età, sesso o patologie.

**Tipologia di intervento:** somministrazione di fluidi per via endovenosa nell'ambito dell'emergenza extraospedaliera.

**Confronto:** somministrazione di cristalloidi o somministrazione di colloidali.

**Tipologia di outcomes misurati:** i criteri di comparazione tra le due differenti somministrazioni che verranno presi in esame saranno:

1. le caratteristiche d' azione di una soluzione rispetto all'altra
2. i costi dell'una e dell'altra
3. i benefici di una soluzione rispetto all'altra
4. le complicanze di una soluzione rispetto all'altra

### **3.2 Strategia di ricerca degli studi**

La strategia utilizzata per individuare e reperire gli articoli e gli studi è stata la consultazione dei seguenti database elettronici: PubMed, Google Scholar, Cochrane, ScienceDirect.

Le ricerche si sono svolte sia attraverso l'utilizzo di termini liberi sia attraverso stringhe di ricerca Mesh Terms.

Le parole libere utilizzate nella ricerca degli articoli sono state: *hemorrhagic shock, crystalloid solution, colloid solution, fluid resuscitation, volume replacement*.

Le stringhe di ricerca utilizzate per reperire gli articoli per eseguire il confronto tra le soluzioni cristalloidi o colloidi sono state:

*“shock, hemorrhagic” [Mesh] AND “crystalloid solution” OR “colloids”[Mesh]*

*“shock, hemorrhagic” [Mesh] AND “crystalloid solution” OR “hypertonic solution” [Mesh]*

*“crystalloid solution”[Mesh] AND “trauma”[Mesh]*

### **3.3 Selezione degli studi**

Sono stati identificati nove articoli, quattro revisioni della letteratura (Meléndez L.J.J et al, 2020; Lewis S.R et al, 2018; Ramesh G. H et al, 2019; Mangino M.J. et al, 2017), tre revisioni sistematiche e meta-analisi (Safiejko K. et al, 2020; Bergmans, S.F. et al, 2020; Blanchard, I.E. et al, 2017), una meta-analisi (Owattanapanich N., et al, 2018) e una linea guida (Spahn D. R. et al, 2019).

Diagramma di flusso relativo agli step della revisione di letteratura (PRISMA Statement)

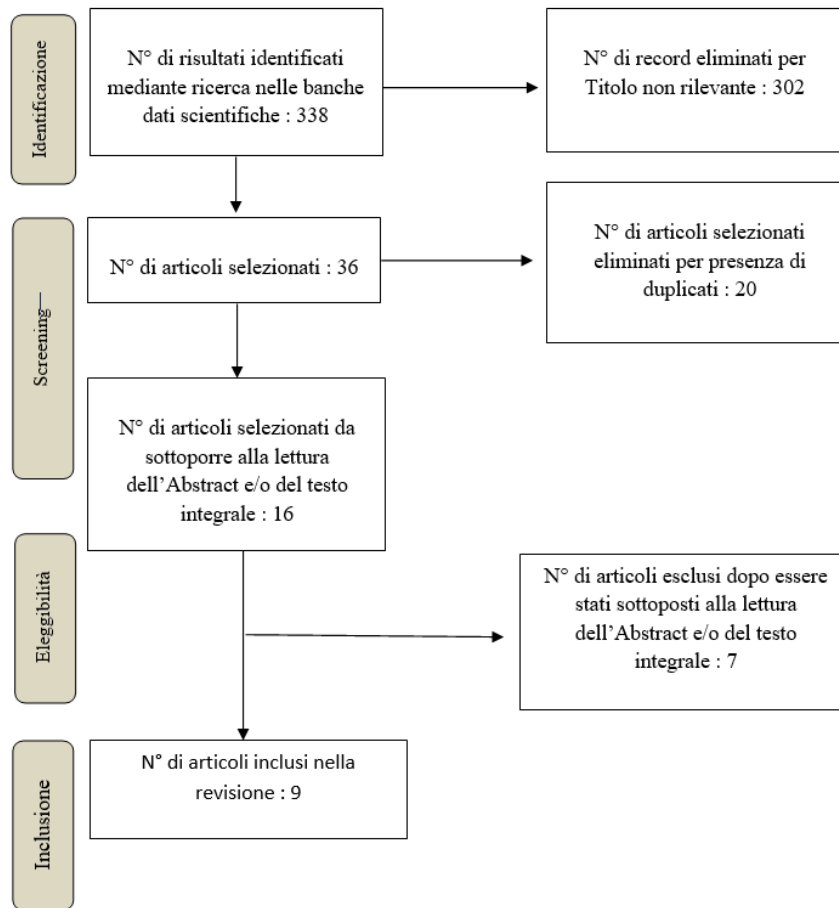


Figura 1. Diagramma di flusso del processo di selezione degli articoli reclutati ed esclusi dalla revisione della letteratura

*Tabella II. Studi inclusi*

| <b>Autore, Paese, Anno di Pubblicazione</b> | <b>Campione</b> | <b>Disegno di studio</b>                               | <b>Risultati</b>  |
|---|-----------------|--|---|
| Meléndez L.J.J et al<br><br>Colombia, 2020  | /               | Revisione della letteratura                            | Lo studio evidenzia la necessità di iniziare a somministrare fluidi, nello specifico cristalloidi, in boli di 250 cc, garantendo il principio dell'ipotensione permissiva in un range di pressione sistolica pari a 80-90 mmHg.   |
| Lewis S.R et al<br><br>Regno Unito, 2018    | /               | Revisione della letteratura                            | La revisione dimostra poca o nessuna differenza tra l'uso di amidi, destrani, albumina, gelatine e plasma fresco congelato rispetto ai cristalloidi. Gli amidi probabilmente aumentano leggermente la necessità di trasfusioni di sangue e di terapia renale sostitutiva. Non sono state dimostrate evidenze certe riguardanti la necessità di trasfusioni ematiche in seguito alla somministrazione di destrani, gelatine e albumina. Lo studio presenta inoltre evidenze incerte sugli effetti avversi. |
| Safiejko K., et al<br>Polonia, 2020         | /               | Revisione sistematica della letteratura e meta-analisi | La revisione non ha dimostrato una differenza nella sopravvivenza da 28 a 30 giorni e nella sopravvivenza alle dimissioni, comparando l'utilizzo della soluzione ipertonica con destrano, la soluzione ipertonica o la  |

|   |   |  |  |
|---|---|--|--|
|   |   |  | soluzione isotonica tra i pazienti in shock ipovolemico. Tuttavia, i pazienti con ipotensione che hanno ricevuto la rianimazione con soluzione salina ipertonica/destrano hanno presentato una mortalità complessiva minore rispetto ai pazienti che ricevuto il fluido convenzionale.   |
| Owattanapanich N., et al<br><br>Bangkok, Thailandia, 2018 | / | Meta-analisi   | Lo studio ha rivelato che la rianimazione ipotensiva, con un volume limitato di liquidi, ha effetti positivi nella sopravvivenza dei pazienti con shock emorragico traumatico. È stato dimostrato che una rianimazione ipotensiva è più efficace rispetto la tradizionale rianimazione con fluidi in termini di effetti collaterali come ARDS o disfunzione multiorgano. |
| Bergmans, S.F. et al<br>Olanda,2020                       | / | Revisione sistematica della letteratura e meta-analisi | La revisione non ha dimostrato nessun beneficio sulla sopravvivenza o sul quadro neurologico nel paziente con trauma cranico con un fluido rispetto che un altro.  |
| Blanchard, I.E. et al<br>Canada, 2017                     | / | Revisione sistematica della letteratura e meta-analisi | Questa revisione sistematica e meta-analisi non ha dimostrato nessuna differenza significativa nei risultati clinici riguardanti pazienti traumatizzati  |

|  |   |                             |   |
|--|---|-----------------------------|---|
|  |   |                             | con ipotensione somministrati ipertonici per pazienti con trauma ipotesi a cui è stata somministrata la soluzione ipertonica rispetto al liquido isotonic nel preospedaliero. L'utilizzo della soluzione salina ipertonica non è raccomandata salino rispetto al liquido isotonic in ambiente preospedaliero sulla base dei dati disponibili. |
| Ramesh G. H et al<br>India, 2019         | / | Revisione della letteratura | La revisione ha dimostrato che la rianimazione con liquidi ritardata sembra l'opzione migliore quando il tempo di trasporto alla cura definitiva è ridotto, mentre la rianimazione con bassi volumi di liquidi sembra indicata se il tempo di trasporto è maggiore.   |
| Mangino M.J., et al<br>Stati Uniti, 2017 | / | Revisione della letteratura | Lo studio raccomanda l'utilizzo di soluzioni saline bilanciate come cristalloidi di prima scelta nel paziente emorragico. La soluzione salina e altre soluzioni ricche di cloro dovrebbero essere limitate a causa dei loro effetti avversi. In ogni caso rimane ancora dibattuto quale cristalloide sia più idoneo.                          |
| Spahn D. R. et al,<br>Germania, 2019     | / | Linea Guida Europea         | Raccomandazione 15 :<br>Si raccomanda che   |



|  |  |  |  |
|--|--|--|--|
|  |  |  | <p>venga attuata una fluidoterapia con cristalloidi isotonici nel paziente traumatizzato ipoteso. Si raccomanda l'uso di soluzioni elettrolitiche bilanciate e l'inutilizzo delle soluzioni saline. Si raccomanda che le soluzioni ipotoniche, come il Ringer Lattato, non vengano utilizzate nel paziente con trauma cranico. Si raccomanda che l'uso dei colloidi sia ristretto a causa degli effetti avversi sull'emostasi.</p> |
|--|--|--|--|

Gli studi esclusi dalla revisione non andavano ad analizzare gli effetti della somministrazione di soluzioni di cristalloidi o di colloidi nei pazienti che si trovavano in shock emorragico in ambito preospedaliero, ma prendevano in esame altre tipologie di shock oppure la somministrazione di queste soluzioni avveniva in contesti diversi come Terapie Intensive e Sale Operatorie.



Quindi quali fluidi utilizzare per migliorare gli outcome nel paziente con shock emorragico traumatico?

Nella comunità scientifica, la scelta del fluido ottimale è ancora molto dibattuta e oggetto di molte discussioni. Secondo la letteratura analizzata non ci sono evidenze significative riguardo la differenza nell'utilizzo di amidi, gelatine, destrani, albumina e plasma fresco rispetto ai cristalloidi rispetto agli effetti avversi. (Lewis S.R. et al, 2018). Ciononostante la Linea Guida Europea nella gestione dell'emorragia massiva e coagulopatia conseguenti al trauma raccomanda di limitare l'uso dei colloidali a causa dei loro effetti negativi sull'emostasi e poiché non è ancora chiaro quale colloidale è più adatto nel paziente con emorragia da trauma, è stato quindi concluso che la rianimazione con colloidali non abbia effetti positivi sulla sopravvivenza. (Spahn D.R. et al, 2019). Inoltre l'albumina non dovrebbe essere utilizzata nel caso in cui il paziente presenti un trauma cranico, in quanto la somministrazione di questa proteina plasmatica, rispetto alla somministrazione della soluzione fisiologica 0,9%, è associata ad un aumento della mortalità. (Ramesh et al, 2019). Al contrario, la soluzione ipertonica si è dimostrata vantaggiosa nel paziente con trauma cranico in quanto causa uno spostamento di fluidi dallo spazio interstiziale a quello intravascolare grazie all'osmosi, la quale può ridurre l'edema cerebrale. Non esiste nessuna evidenza di effetti benefici dei colloidali nel trauma cranico, ma allo stesso tempo i dati presenti non permettono una raccomandazione chiara riguardo alla scelta di liquido da utilizzare nel setting preospedaliero. (Bergmans, S.F. et al, 2020).

I colloidali rimangono nello spazio intravascolare più a lungo, espandono rapidamente il volume plasmatico e raggiungono gli obiettivi più rapidamente rispetto ai cristalloidi e con ridotte quantità. Tuttavia, sono costosi e vi è una mancanza di benefici riguardo la sopravvivenza a differenza dei cristalloidi. I colloidali sono raccomandati quando non sono tollerate grandi quantità di cristalloidi e vi è un rischio di sovraccarico. (Ramesh et al, 2019).

In passato, l'immediata ed aggressiva rianimazione con liquidi era considerata la strategia standard per ristabilire il volume ematico circolante e mantenere la perfusione degli organi. Tuttavia questo approccio può dislocare coaguli e causare

una coagulopatia da diluizione, aumentando l'emorragia e la mortalità. (Ramesh et al, 2019).

Al fine di minimizzare le complicanze associate ad un'eccessiva somministrazione di liquidi per via endovenosa e per semplificare il processo decisionale nel setting preospedaliero, si raccomanda la somministrazione di cristalloidi in boli da 250 ml per volta. (Melendez, J. Et al, 2020).

Sono due le strategie proposte per evitare la distruzione dei coaguli e la coagulopatia da diluizione : la strategia della rianimazione ritardata, dove i liquidi vengono somministrati dopo l'interruzione del sanguinamento e la strategia dell'ipotensione permissiva, dove i liquidi vengono somministrati per aumentare il valore della pressione sistolica senza raggiungere uno stato normotensivo (PAS < 90 mmHg). (Ramesh et al, 2019).

La strategia del garantire e mantenere un' ipotensione permissiva è stata identificata come più efficace rispetto alla tradizionale rianimazione con i liquidi : quest'ultimo infatti è stato associato ad aumento delle complicanze correlate alla somministrazione di un volume di liquidi superiore a 2 litri prima di un intervento chirurgico. Di conseguenza, è aumentato l'utilizzo della rianimazione permissiva, in quanto è associata ad una riduzione degli effetti della triade letale : l'ipossia, l'acidosi e la coagulopatia . (Owattanapanich N. et al, 2018).

L'ipotensione permissiva è fattibile e sicura nei pazienti traumatizzati in shock emorragico e riduce la mortalità. (Ramesh et al, 2019).

Più nello specifico a seconda della tipologia di trauma riscontrato nel paziente, è necessario variare il target pressorio : in presenza di un trauma penetrante, il valore pressorio da mantenere è < 60-70 mmHg, nel trauma chiuso < 80-90 mmHg, mentre nel trauma penetrante con trauma cranico è necessario mantenere una pressione sistolica < 100-110 mmHg. (Melendez, J. Et al, 2020)

Nella fase iniziale dello shock emorragico da trauma è ampiamente accettata la strategia di rianimazione restrittiva con l'uso di soluzioni cristalloidi. Precisamente la "Linea Guida Europea nella gestione dell'emorragia massiva e coagulopatia conseguenti al trauma" raccomanda l'utilizzo di soluzioni cristalloidi isotoniche nel paziente traumatizzato e ipoteso a causa di un sanguinamento. (Spahn D.R. et al, 2019).

Le soluzioni bilanciate sono raccomandate come cristalloidi di prima scelta anche nei pazienti con emorragia, in quanto hanno mostrato ridotti effetti negativi, al contrario della soluzione fisiologica 0,9% e altre soluzioni ricche di cloro, le quali dovrebbero essere limitate in quanto possono causare acidosi metabolica ipercloremica, vasocostrizione renale, insufficienza renale acuta e in rari casi anche la necessità di ricorrere alla terapia renale sostitutiva. (Mangino M.J. et al, Stati Uniti, 2017).

La revisione sistematica e meta-analisi condotta nel 2017, la quale analizzava cinque studi che comparavano la somministrazione preospedaliera di soluzione ipertonica al 7,5% rispetto alla soluzione isotonica, non ha dimostrato nessuna differenza statisticamente rilevante nella sopravvivenza alla dimissione ed indica che non ci sono evidenze di vantaggio nella somministrazione di soluzione ipertonica nel paziente traumatizzato ipoteso. (Blanchard, I.E. et al, 2017)

Al contrario, dallo studio “Efficacy and safety of hypertonic saline solutions fluid resuscitation on hypovolemic shock: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials” è emerso che il tasso di sopravvivenza con la somministrazione della soluzione ipertonica era maggiore del 16,3% rispetto alla sopravvivenza con la somministrazione di liquidi isotonici. Secondo studi di laboratorio, la soluzione ipertonica migliora l’emodinamica della microcircolazione. Questo è dovuto dal reclutamento del volume intracellulare di questi fluidi, i quali aumentano il volume di sangue circolante e allo stesso tempo aumentano la pressione sanguigna. (Safiejko K., et al, 2020).

In conclusione, per i pazienti critici come i pazienti traumatizzati, la soluzione elettrolitica bilanciata deve essere preferita rispetto alla soluzione fisiologica allo 0.9%, è se quest’ultima venisse utilizzata, dovrebbe essere limitata a un massimo di 1-1,5 L. (Spahn D.R. et al, 2019).

È indicata una rianimazione ritardata se il tempo di trasporto è inferiore ai 10-15 minuti. Tuttavia se il tempo di trasporto è maggiore ai 15 minuti è indicata una rianimazione ipotensiva con cristalloidi a piccoli volumi e il supporto vitale basico o avanzato. (Ramesh et al, 2019).



---

## CAPITOLO V – DISCUSSIONE

---

Come affermato in precedenza, lo shock emorragico è una delle più comuni cause di morte nel trauma o nel paziente traumatizzato. Questo è causato dal fatto che lo shock emorragico mette in moto un circolo vizioso di *outcomes*, che consistono nell'ipotermia, nell'acidosi e nella coagulopatia – altrimenti conosciuti come la triade letale. (Owattanapanich N., et al, 2018).

In passato, dopo gli studi condotti da Shires, la somministrazione di grandi volumi di cristalloidi era diventata la normalità e venne ampiamente utilizzata nella Guerra del Vietnam. Ai soldati coinvolti nel conflitto è stata riscontrata un'alta incidenza di sindrome da distress respiratorio acuto (comunemente chiamata con l'acronimo ARDS), la quale venne associata ad una rianimazione con liquidi eccessiva. Ma nonostante questo report, questa pratica è stata utilizzata fino a decenni dopo, quando la sicurezza della rianimazione precoce e aggressiva nel paziente traumatizzato con emorragia massiva è stata messa in discussione. (Mangino M.J., et al, 2017). A tal proposito gli studi inseriti in questa revisione della letteratura portano ad evidenziare il cambiamento nella strategia di rianimazione negli ultimi anni.

Tutt'ora non è ancora chiaro quale fluido sia il migliore come prima scelta nell'infusione in un paziente traumatizzato in shock emorragico. Ma dai risultati ottenuti da questa revisione appare chiaro che i fluidi utilizzati in prima linea nel preospedaliero siano i cristalloidi, nello specifico, sono indicate le soluzioni elettrolitiche bilanciate.

Anche l' American College of Surgeons Committee on Trauma nella decima edizione del testo "Advanced Trauma Life Support®" indica come terapia infusiva iniziale la somministrazione di tiepidi boli di cristalloidi isotonici, garantendo sia la perfusione organica sia l'ossigenazione tissutale, evitando l'insorgenza di un nuovo sanguinamento e accettando una pressione sanguigna inferiore alla norma.

Sebbene i loro effetti positivi e vantaggi non siano completamente provati, i cristalloidi hanno un ruolo consolidato come fluidi di rianimazione di prima scelta nel trauma in quanto poco costosi e ampiamente disponibili. (Siegemund M. et al, 2019).

Gli svantaggi della somministrazione dei cristalloidi sono correlati alla loro distribuzione preferenziale a specifiche aree interstiziali, le quali sono il tessuto sottocutaneo, il tratto gastrointestinale e i polmoni. Grandi volumi di cristalloidi possono aumentare il rischio di infezione delle ferite, sanguinamento, edema polmonare e infezioni polmonari. (Hahn R, 2017).

Al fine di evitare gli effetti avversi e garantire una corretta gestione dello shock emorragico sul territorio è quindi necessario che l'infermiere applichi la strategia dell'ipotensione permissiva, somministrando piccoli boli di soluzione elettrolitica bilanciata.



---

## CAPITOLO VI - CONCLUSIONE

---

Da quanto emerso da questa revisione della letteratura, nonostante non esistano evidenze chiare e significative tra le differenze nella somministrazione di colloidali o di cristalloidi, la scelta del fluido più adatto per la correzione e il trattamento dell'ipovolemia in un paziente con shock emorragico nel preospedaliero consiste nell'utilizzo dei cristalloidi. Questi sono maggiormente utilizzati in quanto più sicuri – gli effetti collaterali dipendono infatti da una somministrazione eccessiva, ma non dalla chimica della soluzione – e soprattutto sono molto economici. Non c'è nessuna evidenza che dimostri una maggior efficacia ed efficienza dei colloidali, che, oltre ad essere più costosi, possono provocare disfunzioni renali e non possono essere utilizzati in caso di trauma cranico.

Da questo studio si evince che le soluzioni elettrolitiche bilanciate sono indicate come terapia di prima linea per il ripristino della volemia nel paziente con shock emorragico. L'utilizzo della Soluzione Fisiologica allo 0,9% deve essere evitato in quanto l'elevata quantità di cloro presente può provocare effetti avversi, se somministrata in una quantità superiore ad 1-1.5 L.

Come già reso noto in precedenza, gli effetti avversi dei cristalloidi sono correlati ad una somministrazione di eccessive quantità di soluzione. Di conseguenza, la strategia utilizzata in passato nella pratica clinica, ovvero la rianimazione aggressiva con liquidi nel preospedaliero, deve essere evitata, poiché un'emodiluzione eccessiva può aumentare il sanguinamento già in atto ed innescare il circolo vizioso di ipotermia, coagulopatia e acidosi, conosciute anche come “triade letale”.

La letteratura evidenzia la strategia da mettere in atto nel caso in cui sia necessario gestire e controllare lo shock emorragico causato da un trauma nel setting preospedaliero : la rianimazione con i liquidi deve essere ritardata, se il tempo di trasporto preospedaliero è inferiore ai 10-15 minuti. Tuttavia, se il tempo di trasporto preospedaliero è superiore ai 10-15 minuti, è indicata la strategia di una rianimazione ipotensiva con la somministrazione di ridotti volumi di cristalloidi.

In conclusione, per un corretto e sicuro reintegro volemico nel paziente traumatizzato emorragico nell'ambiente preospedaliero da parte dell'infermiere che esercita nel

Servizio di Urgenza ed Emergenza Medica è la somministrazione di boli riscaldati di 250 ml per volta di soluzioni elettrolitiche bilanciate, mantenendo un'ipotensione permissiva con un target di pressione arteriosa sistolica specifica per la tipologia di trauma : 60-70 mmHg per il trauma penetrante; 80-90 mmHg per il trauma chiuso, 100-110 mmHg per il trauma chiuso in presenza di trauma cranico.



---

## BIBLIOGRAFIA

---

American College of Surgeon, *Advanced Trauma Life Support*, Student Course Manual, 10th ed, 2018.

Bergmans, S. F., Schober, P., Schwarte, L. A., Loer, S. A., & Bossers, S. M. (2020). *Prehospital fluid administration in patients with severe traumatic brain injury: A systematic review and meta-analysis*. *Injury*, *51*(11), 2356–2367.

Blanchard, I. E., Ahmad, A., Tang, K. L., Ronksley, P. E., Lorenzetti, D., Lazarenko, G., Lang, E. S., Doig, C. J., & Stelfox, H. T. (2017). *The effectiveness of prehospital hypertonic saline for hypotensive trauma patients: a systematic review and meta-analysis*. *BMC emergency medicine*, *17*(1), 35.

Brinkman, J. E., Dorius, B., & Sharma, S. (2022). *Physiology, Body Fluids*. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.

Casey, J. D., Brown, R. M., & Semler, M. W. (2018). *Resuscitation fluids*. *Current opinion in critical care*, *24*(6), 512–518.

Consiglio Direttivo Nazionale IRC, Consiglio Direttivo Nazionale SIMEU, Policy Statement (2015). *Trattamento farmacologico da parte degli infermieri nell'emergenza territoriale*.

Chiaranda M., quinta edizione a cura di Paoli Andrea, (2022). *Urgenze ed Emergenze*.

Decreto del Presidente della Repubblica (27 marzo 1992). *Atto di indirizzo e coordinamento alle Regioni per la determinazione dei livelli di assistenza sanitaria di emergenza*. *Gazzetta Ufficiale* 31 marzo 1992, n. 76

Epstein, E. M., & Waseem, M. (2022). *Crystalloid Fluids*. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.

Fecher, A.; Stimpson, A.; Ferrigno, L.; Pohlman, T.H. (2021). *The Pathophysiology and Management of Hemorrhagic Shock in the Polytrauma Patient*. *J. Clin. Med.* , 10, 4793.

HEMS Association (2012). *Il trattamento infusivo sul territorio*.

Hinkle J.L., Cheever K.H. (2017). *Infermieristica medico-chirurgica*.

Istituto Superiore di Sanità [ISS] (2019). *Linea Guida Trauma Maggiore*.

Kislitsina, O. N., Rich, J. D., Wilcox, J. E., Pham, D. T., Churyla, A., Vorovich, E. B., Ghafourian, K., & Yancy, C. W. (2019). *Shock - Classification and Pathophysiological Principles of Therapeutics*. *Current cardiology reviews*, 15(2), 102–113.

Lanchon R., Carrie C., Biais M. (2017). *Shock ipovolemico*. *EMC – Medicina d’urgenza*;12(2):1-12 [25-020-A-20]

Lewis, S. R., Pritchard, M. W., Evans, D. J., Butler, A. R., Alderson, P., Smith, A. F., & Roberts, I. (2018). *Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill people*. *The Cochrane database of systematic reviews*, 8(8), CD000567.

Mangino M.J., Liebrecht L., Plant V., Limkemann A. (2017). *Crystalloid and colloid resuscitation*. Chapter 8 : Crystalloid and colloid resuscitation: hypertonic saline, starches, polymers and gelatins.

Meléndez-Lugo, J. J., Caicedo, Y., Guzmán-Rodríguez, M., Serna, J. J., Ordoñez, J., Angamarca, E., García, A., Pino, L. F., Quintero, L., Parra, M. W., & Ordoñez, C. A.

(2020). *Prehospital Damage Control: The Management of Volume, Temperature... and Bleeding!*. *Colombia medica (Cali, Colombia)*, 51(4), e4024486.

Melendez Rivera J.G, Anjum F. (2022 Jun 19). *Hypovolemia*.

Myburgh JA, Mythen MG (2013 Sep). *Resuscitation fluids*. *N Engl J Med*. 26;369(13):1243-51.

Owattanapanich, N., Chittawatanarat, K., Benyakorn, T., & Sirikun, J. (2018). *Risks and benefits of hypotensive resuscitation in patients with traumatic hemorrhagic shock: a meta-analysis*. *Scandinavian journal of trauma, resuscitation and emergency medicine*, 26(1), 107.

Ramesh, G. H., Uma, J. C., & Farhath, S. (2019). *Fluid resuscitation in trauma: what are the best strategies and fluids?*. *International journal of emergency medicine*, 12(1), 38.

Rudloff E., & Hopper, K. (2021). *Crystalloid and Colloid Compositions and Their Impact*. *Frontiers in Veterinary Science*, 8.

Safiejko, K., Smereka, J., Pruc, M., Ladny, J. R., Jaguszewski, M. J., Filipiak, K. J., Yakubtsevich, R., & Szarpak, L. (2020). *Efficacy and safety of hypertonic saline solutions fluid resuscitation on hypovolemic shock: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. *Cardiology journal*, 10.5603/CJ.a2020.0134. Advance online publication.

Saladin K.S., (2018). *Anatomia umana*.

Siegemund, M., Hollinger, A., Gebhard, E. C., Scheuzger, J. D., & Bolliger, D. (2019). *The value of volume substitution in patients with septic and haemorrhagic shock with respect to the microcirculation*. *Swiss medical weekly*, 149, w20007.

Smith L (2017). *Choosing between colloids and crystalloids for IV infusion*. Nursing Times [online]; 113: 12, 20-23.

Standl T., Annecke T., Cascorbi I., Heller A.R., Sabashnikov A., Teske W. (2018 Nov 9). *The Nomenclature, Definition and Distinction of Types of Shock*. Dtsch Arztebl Int.;115(45):757-768.

Spahn, D. R., Bouillon, B., Cerny, V., Duranteau, J., Filipescu, D., Hunt, B. J., Komadina, R., Maegele, M., Nardi, G., Riddez, L., Samama, C. M., Vincent, J. L., & Rossaint, R. (2019). The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition. *Critical care (London, England)*, 23(1), 98.

Tseng CH, Chen TT, Wu MY, Chan MC, Shih MC, Tu YK (2020 Dec). *Resuscitation fluid types in sepsis, surgical, and trauma patients: a systematic review and sequential network meta-analyses*. Crit Care. 14;24(1):693.

World Health Organization (2015). *Global Status on Road Safety*.

---

*SITOGRAFIA*

---

<https://www.fnopi.it/wp-content/uploads/> ultimo accesso :13/10/2022

<https://www.epicentro.iss.it/> ultimo accesso : 13/10/2022

<https://www.nursingtimes.net/> ultimo accesso : 13/10/2022

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/> ultimo accesso : 13/10/2022





