



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE
MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

Suzana Giseli Ruiz

**Análise do tempo de início da posição prona na
oxigenação e mortalidade de pacientes com insuficiência
respiratória aguda grave por covid-19 submetidos a
ventilação mecânica.**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de
Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para
obtenção do título de Mestra em Fisiopatologia em
Clínica Médica

Orientadora: Profa. Dra. Suzana Erico Tanni
Coorientador: Dr. Robson Aparecido Prudente

**Botucatu
2023**

Suzana Giseli Ruiz

Análise do tempo de início da posição prona na oxigenação e mortalidade em pacientes com insuficiência respiratória aguda grave por covid-19 submetidos a ventilação mecânica.

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Mestra em Fisiopatologia em Clínica Médica.

Orientadora: Profa. Dra. Suzana Erico Tanni
Coorientador: Dr. Robson Aparecido Prudente

Botucatu
2023

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP

BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Ruiz, Suzana Giseli.

Análise do tempo de início da posição prona na oxigenação e mortalidade em pacientes com insuficiência respiratória aguda grave por covid-19 submetidos a ventilação mecânica / Suzana Giseli Ruiz. - Botucatu, 2023

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu
Orientador: Suzana Erico Tanni
Coorientador: Robson Aparecido Prudente
Capes: 20702035

1. Coronavírus. 2. COVID-19 (Doença). 3. Decúbito ventral. 4. Mortalidade. 5. Respiração artificial. 6. Insuficiência respiratória.

Palavras-chave: Coronavírus; Mortalidade; Posição prona.

Registro de impacto esperado

Esse estudo pretende trazer resultados clínicos mais concretos sobre a eficácia da posição prona na oxigenação e, possivelmente, na mortalidade de pacientes com covid-19 grave, como uma ferramenta útil para os profissionais de saúde nas condutas terapêuticas, aliviar a sobrecarga do sistema de saúde, reduzindo a demanda por ventilação mecânica e liberando recursos hospitalares.

Expected impact record

This study intends to bring more concrete clinical results about the effectiveness of the prone position in oxygenation and, possibly, in the mortality of patients with severe covid-19, as a useful tool for health professionals in therapeutic procedures, to alleviate the overload of the health system, reducing the demand for mechanical ventilation and freeing up hospital resources.

Suzana Giseli Ruiz

Análise do tempo de início da posição prona na
oxigenação e mortalidade em pacientes com
insuficiência respiratória aguda grave por covid-19
submetidos a ventilação mecânica.

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”, Campus de
Botucatu, para obtenção do título de
Mestra em Fisiopatologia em Clínica
Médica.

Orientadora: Profa. Dra. Suzana Erico Tanni
Coorientador. Dr. Robson Aparecido Prudente

Comissão examinadora

Prof(a). Dr(a) Luciana Chiavegato
Universidade Federal de São Paulo

Prof(a). Dr(a) Renata Ferrari
Universidade Estadual Paulista

Botucatu, 27 de Julho de 2023.

RUIZ, S. G. **Análise do tempo de início da posição prona na oxigenação e mortalidade em pacientes com insuficiência respiratória aguda grave por covid-19 submetidos a ventilação mecânica.** 2023. 47f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2023.

Introdução: A posição prona em pacientes com Sars-CoV-2 muito grave é utilizada como ferramenta para os pacientes em ventilação mecânica (VM) e troca gasosa baixa. Entretanto, o melhor momento em se realizar esta manobra ainda não está muito bem definido. **Objetivos:** Avaliar o efeito do uso da posição prona de acordo com o tempo de início de uso da técnica em pacientes em VM por covid-19 na melhora da oxigenação e na mortalidade em 28 dias. **Métodos:** Estudo prospectivo de pacientes com covid-19 admitidos em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) do Hospital das Clínicas de Botucatu, no período de março a dezembro de 2020. Coletados dados demográficos, clínicos, laboratoriais e de VM. O protocolo institucional recomendava a prona em pacientes com VM que apresentavam índice de pressão parcial de oxigênio arterial (PaO₂)/ fração inspirada de oxigênio (FIO₂) < 150. O dia da intubação orotraqueal (IOT) e início do posicionamento foi classificado em antes e após 48hrs. Foi considerado desfecho mortalidade em 28 dias e utilizada a *4C Mortality Score* para classificação de risco de mortalidade hospitalar. **Resultados:** 162 pacientes necessitaram de MV, destes, 71 pacientes foram pronados, 54 faleceram (p=0,012). Em relação ao tempo de início da posição prona, a maioria dos indivíduos iniciaram nas primeiras 24h após IOT, sem diferença estatística em relação à proporção dos grupos (p=0,661). Observou-se melhora da oxigenação e redução da FiO₂ após o posicionamento. Não foram observadas diferenças em relação ao tempo de posição prona e o número de óbitos e oxigenação, com exceção da FiO₂ que foi menor na posição prona ≥48h. No modelo de regressão logística não observamos diferença na mortalidade no pacientes categorizados em prona acima de 48 horas (OR:0,26; IC95%:0,03-2,36). Na análise de sobrevida, seguida pelo teste de Log Rank, não foram observadas influencias em relação ao posicionamento. Na análise de regressão de COX, ajustada para o escore de gravidade, o posicionamento não influenciou na mortalidade. **Conclusão:** A manobra de posição prona efetivamente melhora a oxigenação, entretanto, o tempo de início da manobra ainda não pode ser considerado modificador de mortalidade.

Palavras-chave: Coronavírus, Mortalidade, Posição Prona.

RUIZ, S. G. Analysis of the onset time of the prone position for oxygenation and mortality in patients with severe acute respiratory failure due to Covid-19 undergoing mechanical ventilation. 2023. 47fp. Dissertation (Master) – Faculty of Medicine of Botucatu, Paulista State University, Botucatu, 2023.

Introduction: The prone position in patients with very severe Sars-CoV-2 is used as a tool for patients on mechanical ventilation (MV) and low gas exchange. However, the best time to perform this maneuver is still not very well defined. **Objectives:** To evaluate the effect of using the prone position according to the time of initiation of the technique in patients on MV due to covid-19 in improving oxygenation and mortality at 28 days. **Methods:** Prospective study of patients with covid-19 admitted to the Intensive Care Unit (ICU) of the Hospital das Clínicas de Botucatu, from March to December 2020. Demographic, clinical, laboratory and MV data were collected. The institutional protocol recommended prone in patients with MV who had arterial oxygen partial pressure index (PaO₂)/ fraction of inspired oxygen (FiO₂) < 150. The day of orotracheal intubation (OTI) and beginning of positioning was classified as before and after 48hrs. The 28-day mortality outcome was considered, and the 4C Mortality Score was used to classify the risk of hospital mortality. **Results:** 162 patients required VM, of these, 71 patients were prone, 54 died (p=0.012). Regarding the time of onset of the prone position, most individuals started in the first 24 hours after OTI, with no statistical difference in relation to the proportion of groups (p=0.661). There was improvement in oxygenation and reduction in FiO₂ after positioning. No differences were observed in relation to the prone position time and the number of deaths and oxygenation, with the exception of FiO₂ which was lower in the prone position ≥48h. In the logistic regression model, we did not observe any difference in mortality in patients categorized as prone for more than 48 hours (OR:0.26; 95%CI:0.03-2.36). In the survival analysis, followed by the Log Rank test, no influences regarding positioning were observed. In the COX regression analysis, adjusted for severity score, positioning did not influence mortality. **Conclusion:** The prone position maneuver effectively improves gas exchange. However, the start time of the maneuver cannot yet be considered as a mortality modification maneuver.

Keywords: Coronavirus, Mortality, Prone Position.

Sumário

1. Introdução	9
2. Objetivo.....	20
2.1 Geral	20
2.2 Específicos	20
3. Métodos	21
3.1 Critérios de inclusão	21
3.2 Critérios de exclusão	21
3.3 Delineamento.....	21
3.4 Análise estatística.....	22
4. Resultados	24
5. Discussão.....	32
6. Conclusão	41
7. Referências	42

1. Introdução

O coronavírus é um vírus zoonótico, vírus que pode ser transmitido entre animais e humanos e que pode causar infecções respiratórias. Ele foi isolado pela primeira vez em 1937, e assim denominado em 1965, em decorrência de seu perfil na microscopia ser semelhante a uma coroa. Vários tipos de coronavírus são conhecidos, em especial o SARS-CoV (causador da síndrome respiratória aguda – SARS), o MERS-CoV (causador da síndrome respiratória do Oriente Médio – MERS) e SARS-CoV-2, o novo coronavírus descrito no final de 2019, após casos registrados na China. Este último provoca a doença chamada covid-19 (Lima, 2020). Devido à grande quantidade de casos notificados em praticamente todos os países a doença foi declarada Emergência de Saúde Pública de Preocupação Internacional pela World Health Organization (WHO), em 30 de janeiro de 2020 e descrita como uma pandemia em março de 2020.

Segundo os dados atuais em relação à incidência e mortalidade decorrente da covid-19, em 19 de abril de 2023 foram confirmados, no mundo, mais de 700 milhões de casos e óbitos acima de 6 milhões. (WHO, 2023) No Brasil, até em 04 de abril de 2023 foram confirmados em torno de 37 milhões de casos da doença, com um total de óbitos de mais de 700 mil. (DATASUS, 2023)

O diagnóstico da covid-19 é realizado por meio da coleta de aspirado de nasofaríngeo combinado (nasal/oral) ou também amostra de secreção respiratória inferior (escarro, lavado traqueal ou lavado broncoalveolar), sendo que a confirmação da doença é dada pela análise do material coletado por meio de exames de biologia molecular que detecte o RNA viral (Lima, 2020). Para indivíduos sintomáticos, com casos leves da doença, é recomendado isolamento por dez dias do início dos sintomas e acompanhados pela atenção primária em saúde e instituídas medidas de precaução domiciliar, para indivíduos assintomáticos é recomendado cinco dias de isolamento, já os casos graves devem ser encaminhados a um hospital de referência para isolamento e tratamento adequado (WHO, 2022, Brasil, 2023).

Seu espectro clínico, em 2020, anteriormente a implementação das vacinas, variavam de um resfriado simples a uma pneumonia grave, sendo que os sintomas mais comuns incluíam febre, tosse seca, cefaleia, mialgia, fadiga, coriza, dispneia e

dor de garganta, porém, podendo ser relatados outros sintomas como os gastrointestinais com anorexia, náusea, vômito, diarreia e até alterações de estado mental. A maior parte dos acometidos apresentava a forma leve da doença, porém, aqueles que manifestavam a forma mais grave cursam com acometimentos do trato respiratório, com apresentação de dispneia intensa, hipoxemia grave e falência respiratória, quadro chamado de Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) e também podendo evoluir com choque séptico, disfunção múltipla de órgãos, tromboembolismo e morte (WHO, 2022; Brasil, 2022).

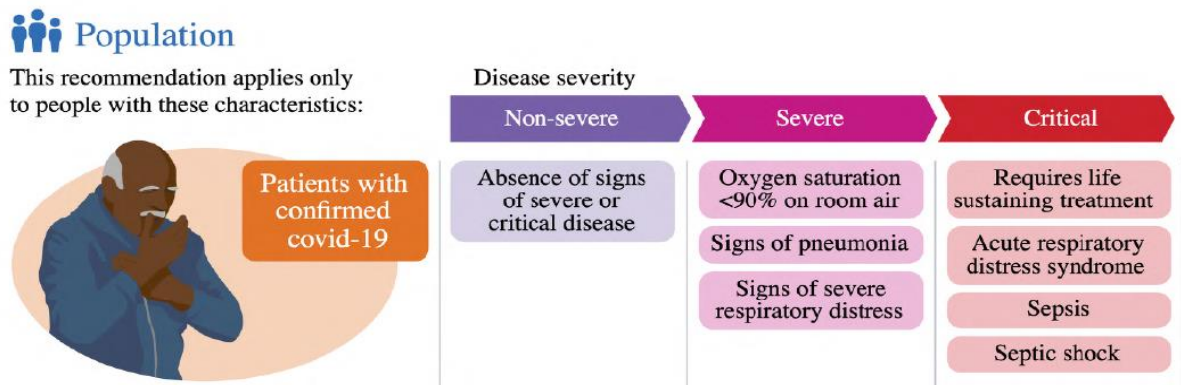
Atualmente houve redução de gravidade e do seu número de casos, ocorreu devido ao plano vacinal mundial. Porém pode-se notar que em 2020 houve alta demanda nos serviços de saúde e mortalidade devido a forma mais grave da doença, em torno de 20%, eram mais comum em idosos acima de 60 anos de idade e indivíduos com doenças crônicas, como por exemplo, hipertensão, doença coronariana, diabetes, doença pulmonar crônica, doença cerebrovascular, demência, doença psicológica, doença renal crônica e algumas condições de imunossupressão, como câncer e HIV. Assim como obesidade, tabagismo, grávidas que apresentam problemas gestacionais como diabetes e eclampsia. As pessoas que não foram imunizadas contra a covid-19 corriam um risco maior de deterioração clínica, principalmente a partir do sétimo dia. As complicações decorrentes da doença incluíam tromboembolismo, sequelas cardíacas como lesão miocárdica, arritmias, cardiomiopatia, insuficiência cardíaca, além de sequelas neurológicas como encefalopatia devido inflamação multissistêmica (WHO, 2022).

Essa inflamação multissistêmica ocorre por uma cascata inflamatória desencadeada em resposta do próprio sistema de defesa do organismo quando em contato com o vírus, ela foi estudada por Junqueira, Crespo, Ranjbar et al em 2022. Segundo o estudo, a infecção causada pelo vírus aciona o sistema de defesa que induz a produção de um tipo específico de anticorpo para neutralizar o vírus porém desencadeia o processo de fagocitose por parte dos monócitos (células de defesa do organismo) que ao fagocitar o vírus ativam seus inflamosomas, que são complexos de proteínas, que causam a morte desses monócitos infectados, por meio de um processo conhecido como piroptose. Tal processo desencadeia uma tempestade de citocinas que sinalizam ao organismo para produzir novas células de defesa, gerando

uma cascata inflamatória por morte celular, sendo prejudicial ao organismo. (Junqueira, Crespo, Ranjbar, et al. 2022).

Para avaliar a gravidade da doença, inicialmente utilizava-se de exames de imagem como raio-X e tomografia de tórax, com os achados mais comuns de opacidades em vidro fosco e áreas de consolidação, com morfologia arredondada e distribuição periférica. Hoje em dia tais achados auxiliam na determinação diagnóstica da doença. Já nos exames de sangue encontra-se a presença de linfopenia e aumento dos marcadores inflamatórios (velocidade de hemossedimentação [VHS], proteína C reativa [PCR], ferritina, interleucina 6 [IL-6], lactato desidrogenase [LDH] e D-dímero). (Lima, 2020; WHO, 2022). Atualmente novas definições sobre a classificação da doença foram recomendadas baseadas na gravidade do acometimento dos pacientes. (Figura 1). Foram considerados covid-19 crítico os pacientes que apresentavam critérios para síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), sepse, choque séptico ou outras condições que exigiriam o fornecimento de terapias de manutenção da vida, como necessidade de ventilação mecânica ou terapia vasopressora. Já covid-19 grave considera-se qualquer um dos seguintes itens, como saturação de oxigênio < 90% em ar ambiente; pneumonia grave; sinais de desconforto respiratório grave (incluindo dificuldade de fala, alta frequência respiratória, letargia, convulsões ou redução do nível de consciência). Para os considerados covid-19 não grave, foi definido como a ausência de qualquer critério dos descritos acima, salvo exceções de pacientes com doença pulmonar crônica, no qual já sabido deterioração pulmonar decorrente. (WHO, 2023)

Figura 1: Classificação da gravidade.



Fonte: WHO / 2019-nCoV/therapeutics/2023

Em se tratando de previsão de mortalidade dentro do ambiente hospitalar, foi desenvolvida uma escala chamada “4C Mortality Score”, com objetivo de obter uma estratificação de risco de mortalidade de pacientes internados com COVID-19 para auxiliar na decisão do nível de atendimento e prognóstico. O 4C Mortality Score foi derivado de um estudo de coorte observacional prospectivo em pacientes com COVID-19 positivos internados em 260 hospitais na Inglaterra, Escócia e País de Gales. Esse escore inclui oito variáveis que consistem em idade, sexo, número de comorbidades, frequência respiratória, saturação periférica de oxigênio, pontuação na escala de coma de Glasgow, nível de ureia e proteína C-reativa. A pontuação é graduada em baixo (0-3 pontos), intermediário (4-8 pontos), alto (9-14 pontos) e muito alto (≥ 15) no risco de mortalidade. Os pacientes que pontuam ≥ 15 apresentam de 61,5 a 66,2% risco de morte pela doença. No quadro abaixo, vemos a interpretação de pontuação e risco, variando a previsão da mortalidade intra-hospitalar de baixo risco a muito alto risco. (Knight S R et al, 2020)

Quadro 1: Interpretação de pontuação e risco.

Pontuação de Mortalidade 4C	Grupo de risco	Mortalidade hospitalar
0-3	Baixo	1,2-1,7%
4-8	Intermediário	9,1-9,9%
9-14	Alto	31,4-34,9%
≥ 15	Muito alto	61,5-66,2%

Fonte: <https://www.mdcalc.com/calc/10338/4c-mortality-score-covid-19#pearls-pitfalls>

Em relação ao tratamento, as intervenções variam de acordo com a intensidade dos sintomas. Nos casos mais leves o tratamento pode ser feito em casa preconizando repouso e uso de medicamentos para aliviar os sintomas. Já nos casos mais graves, com complicações é necessário tratamento hospitalar, eventualmente uso de oxigênio e outros suportes mais avançados, com monitoramento de sinais vitais regulares e uso de medicamentos específicos. Para estes casos, a OMS recomenda o uso de

medicamentos anti-inflamatórios para conter reações exageradas, potencialmente letais, desencadeadas pelo nosso próprio sistema imune, corticosteroides como dexametasona ou hidrocortisona, já amplamente utilizados no Brasil, bem como demais drogas com efeito anti-inflamatório mais avançados e direcionadas como a tocilizumabe e outro anti-inflamatório comumente usados no tratamento da artrite reumatoide, o baricitinibe. Outra linha de tratamento são as drogas antivirais que dificultam a replicação do vírus, mantendo o vírus em baixas quantidades para facilitar que o sistema imune possa lidar com o vírus, reduzindo o número de hospitalizações, necessidade de ventilação mecânica e o risco de morte, porém o único liberado pela ANVISA foi o Remdesivir e apenas em casos específicos de indicação. Foram estudadas também, como alternativas de tratamento, as terapias de infusão de anticorpos monoclonais, na qual esse anticorpos marcam o vírus para serem destruídos pelo sistema imunológico do corpo, porém não estão mais com liberação de uso desde que a nova mutação do vírus consegue burlar os anticorpos, tornando o tratamento ineficaz. Além desses, outros fármacos debatidos de forma ampla na sociedade científica também já foram considerados como não recomendados, devido a sua inefetividade comprovada em estudos, como a hidroxicloquina, a ivermectina ou antibióticos profiláticos. (WHO, 2023) (Tabela 2).

Tabela 2: Tratamentos medicamentosos.

Resumo das recomendações MEDICAMENTOS PARA TRATAMENTO HOSPITALAR DO PACIENTE COM COVID-19	
	ANTICOAGULANTES (atentar ajuste para peso e função renal) Preferencial: • Heparina não-fracionada 5000 UI, SC, 8/8hs. Alternativas: • Enoxaparina 40 mg, SC, 1x/dia. • Fondaparinux 2,5 mg, SC, 1x/dia.
	CORTICOESTEROIDES (em pacientes em uso de oxigênio) Preferencial: • Dexametasona, 6 mg, IV ou VO, 1x/dia, por 10 dias. Alternativas: • Hidrocortisona, 50 mg, IV, 6/6hs, por 10 dias. • Metilprednisolona, 40 mg, IV, 1x/dia, por 10 dias.
	ANTIMICROBIANOS (conforme protocolos institucionais) Somente na suspeita ou presença de infecção bacteriana associada.
	TOCILIZUMABE • 8 mg/kg (máx 800 mg), IV, dose única. Pacientes em VNI ou CNAF. Atualmente, não há aprovação em bula para essa indicação e há incertezas no acesso ao medicamento devido à indisponibilidade para suprir a demanda potencial (maio/2021).
	BENEFÍCIO CLÍNICO NÃO JUSTIFICA USO DE ROTINA: rendesvîr. SEM EVIDÊNCIA PARA BENEFÍCIO CLÍNICO NO PACIENTE HOSPITALIZADO: azitromicina, casirivimabe + imdevimabe, cloroquina, colchicina, hidroxicloroquina, ivermectina, lopinavir/ritonavir e plasma convalescente.

Fonte: Brasil, Ministério da Saúde

https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/publicacoes-tecnicas/recomendacoes/tto_farmacologico_pacienteadultohospitalizado_covid19_18052021.pdf

Uma grande aliada no combate a covid-19 tem sido as vacinas, que atuam na prevenção, o que induz a criação de anticorpos pelo do sistema imunológico. Elas reduzem a possibilidade de infecção, e mesmo que ela ocorra, a vacina evitará sua evolução para quadros mais graves e reduzindo mortalidade (Oyungerel et al, 2022).

Vários laboratórios farmacêuticos e institutos de pesquisa tem desenvolvidos vacinas e estudos nesse sentido, e a Anvisa tem regulamentado todo esse processo para comprovar eficácia, segurança e qualidade. (BRASIL, 2022). Até o momento foram autorizadas quatro vacinas: a CoronaVac, da farmacêutica Sinovac com parceria com o Instituto Butantan, vacina Covishield, da farmacêutica Serum Institute of India, com parceria com a AstraZeneca/Universidade de Oxford/Fiocruz, a vacina da farmacêutica Pfizer/BioNTech e a Janssen da farmacêutica Johnson & Johnson (Conass, 2022; Paho, 2022). De fato, a utilização da vacina ajuda no controle dos casos graves no Brasil. Dados de estudo nacional mostram que após a segunda dose de vacina utilizada no Brasil (CoronaVac), ocorreu até 46% de redução para infecção sintomática da doença, 55% para hospitalização e 61% para morte (Ranzani et al, 2021).

Além das vacinas e terapia farmacológica, o Ministério da Saúde (2020), traçou diretrizes para as medidas de suporte implementadas, levando em consideração os demais diagnósticos diferenciais pertinentes e o adequado manejo clínico das complicações. No manejo dos pacientes mais graves inclui administração terapêutica de oxigênio, instituição de ventilação mecânica invasiva e posicionamento no leito em decúbito ventral (posicionamento em prona) (Brasil, 2022). O posicionamento em prona é, inclusive, recomendado pelo Guideline da Organização Mundial de Saúde (2022) para pacientes com covid-19 com SDRA.

A posição prona foi proposta pela primeira vez em 1970, uma técnica simples que consiste em posicionar o paciente em decúbito ventral, uniformizando a distribuição do estresse e da tensão gerada pelo ar dentro dos pulmões, o que melhora a relação ventilação/perfusão, e a mecânica pulmonar, tais efeitos foram estudados por décadas com ensaios clínicos randomizados e controlados confirmando melhora da oxigenação e as trocas gasosas nessa posição em relação a posição dorsal. (Scholten et al, 2017; Guérin et al, 2013; Taccone et al, 2009; Gattinoni et al, 2001)

O desvio de fluxo sanguíneo ocasionado por forças gravitacionais em decúbito ventral aumenta o recrutamento de áreas de alvéolos colapsados, o que leva à distribuição mais homogênea da insuflação alveolar e isso resulta na melhora a relação de ventilação/perfusão por diminuição de áreas de shunt pulmonar. (Pelosi et al, 2001)

A imagem da figura foi publicada por Scholten et al (2017) e demonstra as regiões heterogêneas de expansão dos alvéolos devido a compressão gerada gravidade em posição supina e em comparação a melhora do recrutamento e homogeneidade dos mesmos em posição prona (Figura 2).

Figura 2: Comparação da compressão e expansão dos alvéolos nas posições supina e prona.

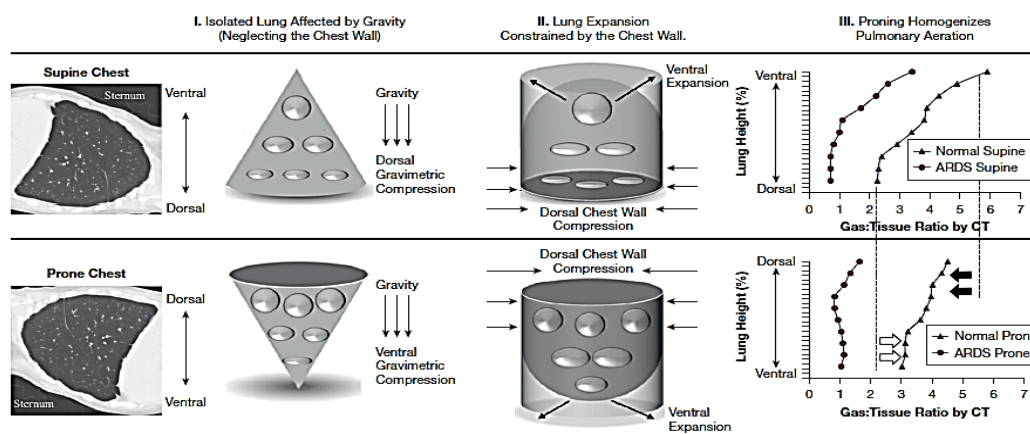


Figure 1 – Column I shows an isolated lung (cone) and alveolar units (circles) removed from the chest wall. This illustrates how the unhindered lung contains more alveolar units in the dorsal regions than in the ventral regions and how a gravitational pleural pressure gradient leads to compression of dependent segments. When the patient is in a prone position, this results in a smaller fraction of compressed alveolar units than when the patient is supine. Column II illustrates the effects of compressing the native conical shape of the lungs into the rigid chest wall. While the patient is supine, the compressive effects of gravity are magnified by the chest wall, further compressing the dorsal segments while expanding the ventral segments. Conversely, when the patient is prone, the chest wall effects oppose gravimetric effects, leading to more homogeneous aeration. Column III displays experimental data supporting this model. The curves describe how pulmonary aeration (gas to tissue ratio on CT) varies as one moves along the lung's vertical axis in human patients with ARDS. Note the marked asymmetry in aeration (and thus ventilation) along the ventral/dorsal axis when supine and a much more uniform gas to tissue ratio when prone. The white arrows signify recruitment of dependent regions, and the black arrows signify reduced regional hyperinflation in well-aerated lung. (Adapted with permission from Gattinoni et al.²⁵)

A melhora da oxigenação impacta positivamente sobre as complicações adicionais devido à SDRA, como a falência de múltiplos órgãos, uma das principais causas de mortalidade nessa síndrome. (Wright e Flynn, 2011)

Já é sabido que forma mais grave da covid-19 cursa com acometimentos respiratórios, dispneia e hipoxemia, podendo levar a SDRA. Como a posição prona é uma estratégia já muito bem estudada para melhorar a oxigenação em paciente com SDRA, sua utilização pode ser uma ferramenta de grande valia nos cuidados de pacientes em terapia intensiva e enfermaria que foram acometidos pelo vírus, seus efeitos podem ser positivos nos resultados clínicos e diminuir tempo de internação. (Rahmani, 2020)

Figura 3 –Tomografia de impedância elétrica no Paciente covid-19 em posição prona.

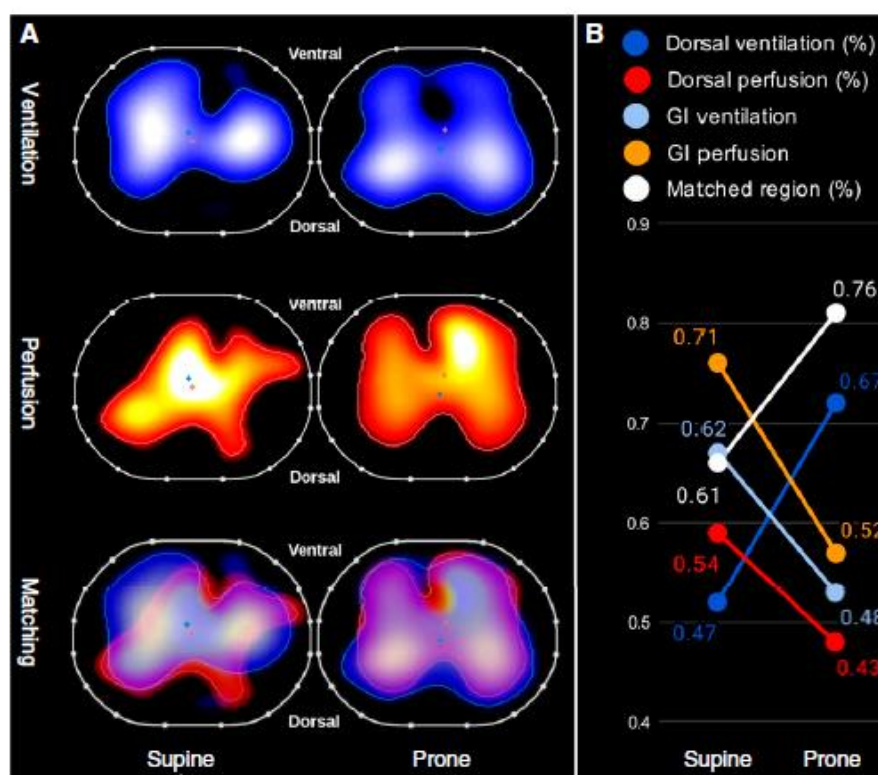


Figure 1. (A) Transverse thoracic electrical impedance tomography images illustrating (from top to bottom) the distribution of tidal ventilation (blue–white gradient area), lung perfusion (red–yellow gradient area), and the two overlaid. Images were acquired with the patient in a supine position and 1 hour after prone positioning. (B) Plot illustrating the variations in the ventilation and perfusion distribution, as recorded with electrical impedance tomography. GI = global inhomogeneity index.

Em se tratando do posicionamento em prona em paciente com SDRA por covid-19, um estudo realizado com uso do exame de tomografia de impedância elétrica confirma a melhora da oxigenação durante o posicionamento, pode-se ver a imagem na figura 3, onde há o favorecimento da ventilação na metade dorsal do tórax e homogenização tanto da ventilação como da perfusão. (Zarantonello et al, 2020)

O posicionamento em prona deve ser realizado precocemente nas primeiras 24h-48h, em pacientes com a relação $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$ inferior a 150 mmHg e coletado gasometria arterial após a primeira hora de posicionamento para avaliar a responsividade na oxigenação. São considerados respondedores aqueles pacientes que obtiveram um aumento de 20 mmHg na relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ou de 10 mmHg na PaO_2 . Caso não seja obtido aumento nesses níveis, é aconselhado aguardar um novo exame de gasometria após 6 horas para confirmar a não resposta a estratégia, se confirmado ausência de resposta, deve-se retornar o paciente a posição supina, caso

contrário, manter o posicionamento por pelo menos 16 horas (máximo de 20 horas) (BRASIL, 2021; Assobrafir, 2020; Crefitto3, 2020). O estudo PROSEVA (Guérin et al, 2013) sugere interromper a utilização das sessões de prona quando o aumento da PaO_2/FiO_2 for menor 20% em duas sessões consecutivas.

Embora seja um recurso terapêutico indicado para correção de hipoxemia de pacientes com SDRA, a Associação Brasileira de Fisioterapia, em comunicado oficial durante a pandemia de covid-19, sugere cautela na utilização deste recurso, principalmente em UTIs improvisadas, com profissionais inexperientes, não treinados e com equipes reduzidas. Os casos devem ser avaliados individualmente em relação a custo benefício do uso da técnica, por risco de intercorrências durante o posicionamento, que possivelmente coloque em risco a vida do paciente e bem como os indicativos de necessidade de interrupção do posicionamento, como extubação acidental, obstrução do tubo endotraqueal, queda importante da saturação periférica, parada cardíaca ou bradicardia importante sustentada (menor de 30 batimentos por minuto). Já a presença de arritmias agudas, fraturas de pelve e vertebrae, hipertensão crâniana, cirurgias torácicas e abdominais recentes e são contra-indicações absolutas a manobra de posicionamento prona. (Assobrafir, 2020)

Uma equipe bem treinada é imprescindível para realizar a técnica pois alguns cuidados devem ser tomados durante a execução do posicionamento devido ao risco de acidentes como perdas de dispositivos e quedas, além de prevenção quanto a lesões do plexo braquial e desenvolvimento de úlceras por pressão que estão relacionadas alto risco de desenvolver osteomielite ou sepse, consequentemente aumentar a mortalidade. O uso de coxins e mudanças periódicas na posição dos membros são medidas preventivas cabíveis aos cuidados com o posicionamento prono. Os riscos e benefícios da posição prona no cuidado de pacientes covid-19 foram tem resultados positivos sobre a redução da hipoxemia se sobressaem em comparação aos riscos da manobra. (Assobrafir, 2020 e Matias et al, 2021; Araújo et al, 2021)

Alguns autores sugerem que o uso precoce da prona (24h-48h) pode estar associado a melhores desfechos, já que o tempo tardio do uso da técnica e o avanço do comprometimento pulmonar causado pela doença podem impactar em menor resposta a redistribuição de fluidos, redução de consolidação do tecido pulmonar e, consequentemente, interferir na oxigenação. (Battaglini et al, 2022; Rossi et al, 2022).

Sendo assim, a realização de estudos voltados para esta temática faz com que maiores discussões sejam fomentadas no sentido de compreender melhor a doença, os benefícios da técnica empregada e intervir de maneira mais assertiva, em tempo hábil, de forma segura e com qualidade no suporte de assistência esses pacientes.

2. Objetivo

2.1 Geral

Avaliar o uso da posição prona nos pacientes em ventilação mecânica em relação a melhora da oxigenação e o tempo de início do uso da técnica sobre a mortalidade em 28 dias.

2.2 Específicos

Avaliar as características demográficas, de evolução clínica e laboratoriais em relação a posição prona e mortalidade dos pacientes com insuficiência respiratória aguda secundária à covid-19 internados em terapia intensiva.

3. Métodos

Trata-se de estudo longitudinal prospectivo, em que a coleta de dados ocorreu por meio do levantamento de dados de prontuários dos pacientes hospitalizados por Covid-19 no Serviço de Terapia Intensiva (SETI) adulto do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HCFMB).

Este estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB)/UNESP (parecer número: 4.184.123.). A pesquisa foi desenvolvida de acordo com a Resolução 466/12 de Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) que regulamenta a pesquisa em seres humanos e os pesquisadores se comprometem a manterem sigilo sobre as informações obtidas, conforme Resolução 466/12 do Ministério da Saúde brasileiro.

3.1 Critérios de inclusão

- Pacientes com diagnóstico positivo de Covid-19, com confirmação realizada por meio de teste RT-PCR e/ou antígeno;
- Pacientes hospitalizados no SETI do HCFMB;
- Estadia em UTI entre março de 2020 e dezembro de 2020;
- Posicionamento em prona durante estadia em UTI.

3.2 Critérios de exclusão

- Não necessidade de ventilação mecânica invasiva;
- Menores de 18 anos;
- Óbito antes das primeiras 24h de estadia em UTI

3.3 Delineamento

Após apreciação ética foi realizada busca ativa dos pacientes de interesse e aplicados os critérios de inclusão e exclusão. Os dados coletados incluíram dados demográficos e clínicos dos pacientes, como, por exemplo, presença de

comorbidades, data de internação hospitalar, data de internação em UTI, tempo de uso de ventilação mecânica invasiva, alta da unidade, data da alta hospitalar ou data de óbito e dados laboratoriais como gasometria arterial. Além disso, dados de parâmetros ventilatórios e mecânica respiratória igualmente foram anotados.

Sobre os pacientes pronados, verificou-se realização do protocolo estabelecido pelo SETI/HCFMB para paciente elegível à terapia, que incluiu (1) estabilidade hemodinâmica; (2) parâmetros ventilatórios otimizados e (3) relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ menor que 150. Desses pacientes, também foram colhidos dados da mecânica respiratória e gasometria arterial antes do início da prona e duas horas após o procedimento.

O exame de gasometria arterial foi realizado conforme rotina do laboratório de análises clínicas do HCFMB, com amostra colhida por meio de punção da arterial radial, braquial ou femoral por profissional capacitado da equipe médica e/ou de enfermagem.

A composição de corpo dos indivíduos foi analisada de forma indireta, por meio da avaliação do peso e estatura estimados a partir dos segmentos corporais. Essa avaliação era realizada rotineiramente pela equipe de nutrição do SETI. A partir daí foi possível determinar o IMC desses indivíduos.

Para a classificação de risco de mortalidade hospitalar foi utilizada a escala 4C Mortality Score disponível no site <https://www.mdcalc.com/calc/10338/4c-mortality-score-covid-19#pearls-pitfalls>.

3.4 Análise estatística

Não foi realizado cálculo do tamanho da amostra pois o número de pacientes disponíveis internados no SETI no período estudado serviu como tamanho da amostra. O dia da intubação e início do posicionamento prona foi classificado como antes e após 48hrs de intubação para comparação dos dados.

Estatística descritiva foi utilizada para descrever as características de todos os participantes. Os resultados apresentados em gráficos, figuras e tabelas, sendo as variáveis com distribuição normal expressas em valores médios e desvio padrão e, mediana e percentis 25-75%, para as variáveis não paramétricas.

Para a comparação de dois grupos foi utilizado o Teste t de Student para variáveis com distribuição normal e Teste de Mann-Whitney para variáveis com distribuição não normal. O Teste de Qui-quadrado foi utilizado para avaliação de duas variáveis qualitativas binárias com frequência maior que cinco e McNemar para comparações de proporções do mesmo grupo.

Regressão logística múltipla foi utilizada para avaliação da razão de risco em relação ao tempo de colocação em posição prona e foi utilizada a curva de sobrevida de Kaplan Meier seguida do teste log-rank para avaliar a taxa de sobrevida relacionada à categorização dos pacientes de acordo com o tempo de colocação em prona.

O modelo de riscos proporcionais de Cox foi utilizado para identificar o risco de mortalidade do tempo de colocação na posição prona, ajustado apenas para o escore de gravidade.

Foi considerado desfecho para este estudo a mortalidade em 28 dias.

O nível de significância utilizado foi de 5% para todos os testes e foram utilizados os seguintes pacotes estatísticos: JAMOV (The jamovi project – 2022, version 2.3) [Computer Software] e STATA 13.0 (STATA corp., Tx, USA).

4. Resultados

Foram incluídos na amostra 162 pacientes admitidos em terapia intensiva com diagnóstico de covid-19, no período de março a dezembro de 2020, sendo 64% do sexo masculino, com idade média de $60,4 \pm 13,5$ anos. Necessitaram de ventilação mecânica invasiva (VMI) 129 pacientes, com um total de óbito de 106, sendo 65% do sexo masculino. Apenas 27 pacientes que necessitaram de VMI receberam alta da UTI. A Figura 3 apresenta um fluxograma da amostra e, na Tabela 1, pode ser observada a caracterização geral dos indivíduos.

Figura 3. Fluxograma da amostra

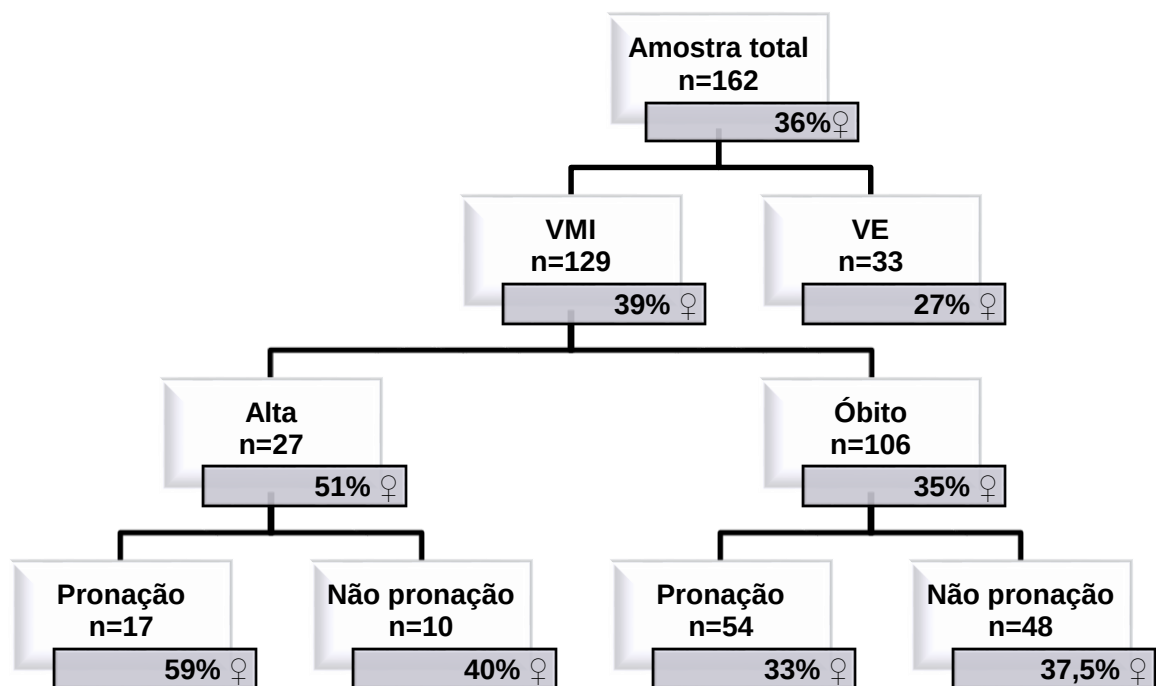


Tabela 1: Características gerais dos indivíduos incluídos no estudo

Variável	Valores
Sexo feminino, n	59
Idade, anos	60,4±13,5
IMC, kg/m ²	29,3(26,6-33,7)
Tempo hospitalização, dias	13(7-22,5)
Tempo de UTI, dias	9(5-16)
Necessidade de VMI, n	129
Óbitos, n	106

Valores apresentados como média ± desvio padrão ou mediana (quartis 25-75%). N: número; IMC: Índice de massa corporal; VMI: Ventilação Mecânica Invasiva.

Ao serem analisados conforme o desfecho (alta ou óbito), observa-se diferença significativa na idade, tempo de hospitalização, necessidade de VMI e, naturalmente, no risco de mortalidade pelo 4C (Tabela 2).

Tabela 2: Caracterização geral conforme desfecho

	Alta (n=56)	Óbito (n=106)	P
Sexo, F/M	22/34	37/69	0,582
Idade, anos	55±12	63±13	<0,001
IMC, kg/m ²	29,1(26,8-34,4)	29,4(26,4-33,6)	0,974
4C, escore	8,2±3,1	11,8±3,5	<0,001
Tempo hospitalização, dias	19(11-27)	11(6-17)	<0,001
Tempo de UTI, dias	11(6-19)	9(4-14)	0,054
Necessidade de VMI, S/N	27/29	102/4	<0,001

Valores apresentados como média ± desvio padrão, mediana (quartis 25-75%) ou proporção. F: feminino; M: masculino; IMC: Índice de massa corporal; 4C: Escala Preditora de Mortalidade; VMI: Ventilação Mecânica Invasiva. S: Sim; N: não.

Essas mesmas características, analisadas conforme sexo, mostrou diferença apenas em relação ao IMC, que foi maior no sexo feminino [32 (25-32) vs 28 (28-35); p<0,001].

Em relação ao risco de mortalidade pela 4C, a comparação entre as diferentes classificações com os desfechos de alta e óbito podem ser observados na Tabela 3, com diferença estatisticamente significativa entre o grupo de sobreviventes e não sobreviventes (p<0,001), ao passo que a classificação dos indivíduos conforme sexo pode ser observada na Tabela 4, sem diferença entre os indivíduos.

Tabela 3: Classificação do risco de mortalidade (4C) conforme desfecho

	Alta	Óbito	Total
Baixo	3	1	4
Intermediário	30	20	50
Alto	21	53	74
Muito alto	2	32	34
Total	56	106	162
Teste exato de Fisher: $p < 0,001$			

Quando comparados os grupos em relação ao sexo e mortalidade pela 4C, presente na Tabela 4, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas.

Tabela 4: Classificação do risco de mortalidade (4C) conforme sexo

	Sexo feminino	Sexo masculino	Total
Baixo	2	2	4
Intermediário	22	28	50
Alto	23	51	74
Muito alto	12	22	34
Total	59	103	162
Teste exato de Fisher: $p = 0,459$			

Sobre as comorbidades, 35% apresentava hipertensão arterial sistêmica, ao passo que apenas 5% apresentava algum tipo de comorbidade pulmonar prévia à internação. A proporção de comorbidades mostrou diferença significativa apenas em relação à DM ($p = 0,049$) e DAC ($p = 0,016$) quando comparadas aos desfechos, já em relação ao sexo e posição prona, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas (Tabelas 5, 6 e 7).

Tabela 5: Comorbidades prévias conforme desfecho

	Alta (n=56)	Óbito (n=106)	Total	P
HAS	18	39	57	0,556
DM	9	32	41	0,049
DLP	8	9	17	0,252
DAC	0	10	10	0,016
Imunossupressão	6	12	18	0,907
Doença Pulmonar	7	1	8	0,715
DRC	3	8	11	0,749
Histórico de Tabagismo	5	15	20	0,337
Histórico de Etilismo	3	5	8	1,000

Teste de Qui-quadrado ou Exato de Fisher. HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica; DM: Diabetes; DLP: Dislipidemia; DAC: Doença Arterial Coronariana; DRC: Doença Renal Crônica.

Tabela 6: Comorbidades prévias conforme sexo

	Sexo feminino (n=59)	Sexo masculino (n=103)	Total	P
HAS	22	35	57	0,671
DM	18	23	41	0,242
DLP	6	11	17	0,919
DAC	3	7	10	0,748
Imunossupressão	10	8	18	0,074
Doença Pulmonar	2	6	8	0,491
DRC	5	6	11	0,531
Histórico de Tabagismo	9	11	20	0,394
Histórico de Etilismo	2	6	8	0,712

Teste de Qui-quadrado ou Exato de Fisher. HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica; DM: Diabetes; DLP: Dislipidemia; DAC: Doença Arterial Coronariana; DRC: Doença Renal Crônica.

Tabela 7: Comorbidades prévias conforme necessidade de pronação

	Sim (n=71)	Não (n=91)	Total	P
HAS	24	33	57	0,745
DM	19	22	41	0,707
DLP	8	9	17	0,777
DAC	2	8	10	0,188
Imunossupressão	14	4	18	0,050
Doença Pulmonar	2	6	8	0,468
DRC	9	2	11	0,115
Histórico de Tabagismo	12	8	20	0,150
Histórico de Etilismo	4	4	8	0,731

Teste de Qui-quadrado ou Exato de Fisher. HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica; DM: Diabetes; DLP: Dislipidemia; DAC: Doença Arterial Coronariana; DRC: Doença Renal Crônica.

Em relação às variáveis laboratoriais conforme desfecho, observamos diferenças significativas apenas nos valores de neutrófilos, linfócitos, creatinina, troponina e albumina (Tabela 8).

Já as variáveis laboratoriais conforme necessidade ou não de posição prona, foi observada diferença estatística apenas em relação ao tempo de protrombina, que foi maior nos pacientes que necessitaram ser pronados (Tabela 9).

Tabela 8: Variáveis laboratoriais conforme desfecho

	Alta (n=56)	Óbito (n=106)	P
Leucócitos	7,85(6,0-11,89)	9,25(6,27-13,6)	0,148
Neutrófilos	79,3(70,6-84,0)	83,5(78,5-87,1)	0,002
Linfócitos	13,3(10,1-18,5)	9,40(5,90-13,4)	<0,001
Bilirrubina	0,50(0,0-0,70)	0,60(0,35-0,80)	0,099
Creatinina	0,80(0,60-0,90)	1,10(0,77-2,0)	<0,001
Troponina	11,6(4,01-67,4)	66,1(16,9-603)	<0,001
Dímero D	1734(1096-5488)	2210(1220-5827)	0,222
RNI	1,17(1,09-1,22)	1,17(1,06-1,27)	0,429
TP	77,5(53,8-84,0)	76,0(55,5-90,5)	0,963
TTPA	13,6(12,8-20,3)	13,7(12,0-16,4)	0,620
Ureia	30(23-37)	62(35,3-104)	0,055
Albumina	3,36±0,51	3,12±0,59	0,022
DHL	391(328-531)	450(346-594)	0,135
ALT/TGP	49(41,5-74,5)	44,5(32,0-77,0)	0,223
AST/TGO	49(28-65)	37(23-55)	0,384
PCR	16,3(4,8-24,8)	17,4(6,9-24,7)	0,480

Valores apresentados como média ± desvio padrão, mediana (quartis 25-75%) ou proporção. RNI: International Normalized Ratio; TP: Tempo de Protrombina TTPA: Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada; DHL: Desidrogenase láctica; ALT/TGP: Alanina Aminotransferase/ transaminase Glutâmico Pirúvica; AST/TGO: Aspartato Aminotransferase/ Transaminase Oxalacética; PCR: Proteína C Reativa.

Tabela 9: Variáveis laboratoriais conforme necessidade de pronação

	Sim (n=71)	Não (n=91)	p
Leucócitos	10(6,4-13,6)	7,9(6,0-12,4)	0,175
Neutrófilos	83,4(75,8-87,8)	81,6(76,1-85,0)	0,139
Linfócitos	10,3(5,9-15,1)	10,6(8,2-15,1)	0,408
Bilirrubina	0,5(0,3-0,8)	0,5(0,3-0,7)	0,778
Creatinina	1,1(0,7-2,1)	0,9(0,6-1,3)	0,061
Troponina	62,3(9,0-189,0)	41,3(6,9-126)	0,248
Dímero D	2117(1273-5527)	1790(1181-5749)	0,699
RNI	1,1(1,0-1,2)	1,1(1,1-1,2)	0,052
TP	80(63-92)	76(46-82)	0,049
TTPA	13,3(12,0-15,4)	13,7(12,9-17,5)	0,157
Ureia	35(27,3-85,8)	61(33-73)	0,522
Albumina	3,18±0,61	3,22±0,55	0,749
DHL	459(371-619)	410(315-516)	0,053

ALT/TGP	35(26,5-55,3)	44(25,3-66,8)	0,513
AST/TGO	46,5(37-71,8)	46(34-79)	0,805
PCR	17,2(7-24)	15,9(6,15-25,2)	0,736

Valores apresentados como média $\pm$ desvio padrão, mediana (quartis 25-75%) ou proporção. RNI: International Normalized Ratio; TP: Tempo de Protrombina TTPA: Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada; DHL: Desidrogenase láctica; ALT/TGP: Alanina Aminotransferase/ transaminase Glutâmico Pirúvica; AST/TGO: Aspartato Aminotransferase/ Transaminase Oxalacética; PCR: Proteína C Reativa.

Especificamente em relação à posição prona, 71 pacientes foram pronados e, desses, 28 eram do sexo feminino ($p=0,481$); além disso, dos pacientes que necessitaram ser pronados, 54 faleceram ($p=0,012$). Em relação as características gerais dos pacientes que necessitaram ser pronados ou não, observamos que aqueles submetidos à terapia, além de todos necessitarem de VMI, eram mais obesos e tiveram maior tempo de internação geral e em UTI (Tabela 10).

Tabela 10: Caracterização geral da amostra conforme necessidade de pronação

	Sim (n=71)	Não (n=91)	P
Sexo, F/M	28/43	31/60	0,582
Idade, anos	58,7 $\pm$ 13,4	61,8 $\pm$ 13,4	0,141
IMC, kg/m²	31,6(28,2-34,7)	27,6(25,4-32,7)	0,002
4C, escore	11,1 $\pm$ 3,5	10,2 $\pm$ 3,9	0,166
Tempo hospitalização, dias	16(9-27,5)	11(6,5-17)	0,002
Tempo de UTI, dias	13(8,5-21)	7(4-12)	<0,001
Necessidade de VMI, S/N	71/0	58/33	<0,001

Valores apresentados como média $\pm$ desvio padrão, mediana (quartis 25-75%) ou proporção. F: feminino; M: masculino; IMC: Índice de massa corporal; 4C: Escala Preditora de Mortalidade; VMI: Ventilação Mecânica Invasiva. S: Sim; N: não.

Em relação ao tempo de início da posição prona, a maioria dos indivíduos iniciaram nas primeiras 24h após intubação orotraqueal (IOT), sem diferença estatística em relação à proporção dos grupos ($p=0,661$) (Tabela 11).

Tabela 11: Tempo de início da posição prona conforme desfecho

Tempo após IOT	Alta (n=56)	Óbito (n=106)	Total
≤ 24h	9	27	36
>24h, ≤48h	7	16	23
>48h, ≤72h	1	7	8
>72h	0	4	4
Total	17	54	71

Teste de Qui-quadrado ou Exato de Fisher (p=0,661). IOT: intubação orotraqueal.

Quanto aos parâmetros de oxigenação antes e após posicionamento em prona, observa-se melhora da oxigenação, com redução da fração inspirada de oxigênio após o posicionamento (Tabela 12).

Tabela 12. Oxigenação antes e após posição prona (n=71)

	Antes	Depois	P
PaO₂, mmHg	77(69-87)	112,5	<0,001
PaO₂/FiO₂	97,1±31,2	184,5±67,4	<0,001
FiO₂, fração	0,9(0,67-1)	0,65(0,5-0,96)	<0,001

Valores apresentados como média ± desvio padrão, mediana (quartis 25-75%) ou proporção. PaO₂: Pressão Parcial de Oxigênio em milímetros de mercúrio; PaO₂/FiO₂: Relação Pressão Parcial de Oxigênio por Fração Inspirada de Oxigênio; FiO₂: Fração Inspirada de Oxigênio.

Não foram observadas diferenças em relação ao tempo de posição prona e o número de óbitos e oxigenação, com exceção da FiO₂ que foi menor na posição prona ≥48h (Tabela 13).

Tabela 13. Comparação entre o tempo de pronação dos indivíduos

	Tempo ≤48h (n=61)	Tempo >48h (n=12)	P
Óbito, n	43	11	0,270
PaO₂ antes, mmHg	78,6(69,3-87,9)	74,4(68,9-82,7)	0,503
PaO₂ depois, mmHg	117(91,6-138)	105(94,4-128)	0,728
PaO₂/FiO₂ antes	96,4±29,8	117,7±24	0,100
PaO₂/FiO₂ depois	183,7±64,7	203,8±60,9	0,329
FiO₂ antes, fração	1(0,7-1)	0,6(0,5-0,8)	<0,001
FiO₂ depois, fração	0,6(0,5-1)	0,6(0,5-0,7)	0,198

Valores apresentados como média ± desvio padrão, mediana (quartis 25-75%) ou proporção; PaO₂: Pressão Parcial de Oxigênio em milímetros de mercúrio; PaO₂/FiO₂: Relação Pressão Parcial de Oxigênio por Fração Inspirada de Oxigênio; FiO₂: Fração Inspirada de Oxigênio.

No modelo de regressão logística não observamos diferença na mortalidade quando os pacientes foram categorizados em prona acima de 48 horas (OR:0,26; IC95%:0,03-2,36). Na análise de sobrevida, seguida pelo teste de Log Rank, não foram observadas influencias em relação ao posicionamento em prona ou não (Figura 4) e, por fim, na análise de regressão de COX, ajustada apenas para o escore de gravidade que é clinicamente importante, o posicionamento ou não em prona não influenciou na mortalidade dos indivíduos (Tabela 14).

Figura 4. Curva de sobrevida

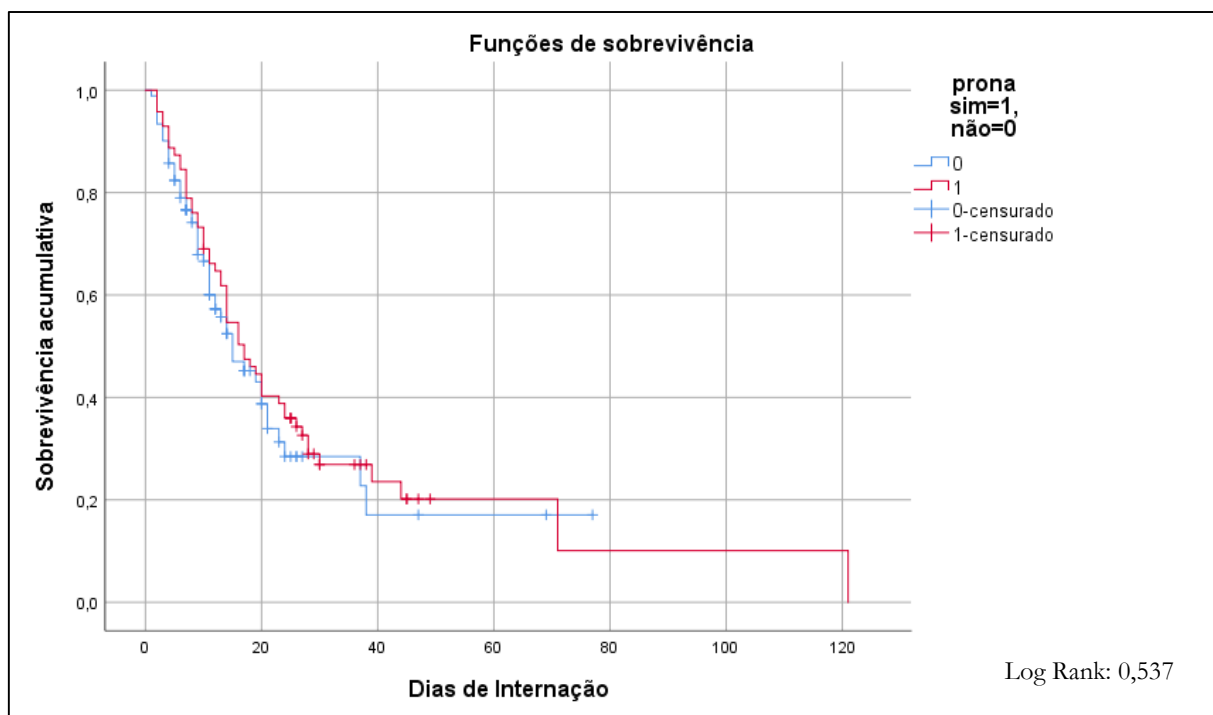


Tabela 14. Análise de regressão de COX ajustada para o escore de gravidade

	B	SE	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	Inferior	Superior
Prona (sim=1, não=0)	-,237	,201	1,399	1	,237	,789	,532	1,169
4c	,133	,027	23,889	1	,000	1,142	1,083	1,204

95,0% CI para
Exp(B)

5. Discussão

O objetivo do presente estudo foi avaliar o uso da posição prona nos pacientes em ventilação mecânica em relação a melhora da oxigenação e o tempo de início do uso da técnica sobre a mortalidade em 28 dias e, além disso, buscou-se avaliar as características demográficas, de evolução clínica e laboratoriais em relação a posição prona e mortalidade desses pacientes.

Especificamente em relação à posição prona, por um lado vimos que houve melhora da oxigenação com redução da fração inspirada de oxigênio naqueles que foram pronados, sendo, inclusive, menor conforme o maior tempo na posição. Por outro lado, outros parâmetros de oxigenação não mostraram diferença significativa conforme tempo de pronação maior do que 48 horas e, além disso, mesmo com a melhora da oxigenação não observamos redução da mortalidade.

Apesar da melhora na oxigenação um fato predominante na maioria dos estudos sobre posição prona, os dados sobre mortalidade ainda são divergentes entre si. Uma metanálise chinesa com dados combinados de treze estudos envolvendo 1002 pacientes, foram encontrados uma relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ mais alta no grupo pronados mesmo relatando grande heterogeneidade estatística, os efeitos sobre a oxigenação permaneceram significativos entre grupos distintos como, por exemplo, submetidos ou não à VMI. Já em se tratando de mortalidade, não houve diferença significativa na análise de subgrupo intubado, independentemente do tempo de início e duração da posição prona. (Chua, Ee Xin, et al., 2021). Assim como estudo realizado por Grasselli et al. (2021), em que levantou dados de 26 estudos com um total de 14.075 pacientes com covid-19 admitidos em UTI, com hipoxemia grave. Mesmo não analisando os desfechos de mortalidade, os autores verificaram melhora da relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, com variação de 102 a 198 mmHg com uso da posição prona nas primeiras 24 horas, não considerando a evolução dos pacientes ao longo da internação.

Especificamente sobre a posição prona e desfechos de mortalidade na covid-19, estudo chinês com 60 pacientes com hipoxemia grave verificou que a melhora da oxigenação foi semelhante aos estudos prévios citados, porém quando avaliada a mortalidade após 90 dias de acompanhamento, viu-se que 43,5% dos pacientes pronados foram a óbito, ao passo que 76% dos pacientes não pronados morreram.

Apesar dos resultados favoráveis, o estudo apresenta o termo “prona precoce”, porém sem especificar qual foi o tempo determinado nesse item. (Zang et al, 2020)

Similar ao estudo anterior, Shelhamer et al. (2021) também relatam que resultados em relação a mortalidade em 30 dias foram cerca de 77% no grupo pronação (62 pacientes) em comparação à 84% no grupo dos não pronados (199 pacientes). Igualmente não especificaram o momento de início da prona. Já estudo prospectivo observacional multicêntrico que analisou dados de 191 pacientes intubados e pronados, com SDRA por covid-19 e classificou os pacientes em respondedores (96 pacientes) ou não respondedores (95 pacientes), conforme melhora da oxigenação após a primeira prona, verificou que os não respondedores tiveram uma maior taxa de mortalidade estatisticamente significativa em 28 dias (54% vs 33%) (Scaramuzzo et al 2021)

Visto que o uso da prona já é bem exemplificado em estudos de outros países, um estudo de coorte multicêntrico retrospectivo envolvendo sete hospitais brasileiros com 574 pacientes com SDRA grave por covid-19 intubados e em VMI, mostrou resultados de uma alta taxa de desfecho desfavorável (69%) mesmo após a pronação, o que foi atribuído a maior gravidade desses pacientes. Porém, de todos os pacientes pronados, 72% obtiveram melhora da oxigenação após a primeira sessão de prona e esses apresentaram menor mortalidade em comparação aos pacientes que não obtiveram melhora da oxigenação (67,2% vs. 74,7%). Já o tempo de início do uso da técnica e o número de sessões não foram bem definidos. (Cunha et al, 2022).

De modo semelhante, Rossi et al. (2022) estudou 25 pacientes com covid-19, com tempos de admissão de um a três semanas, em ventilação mecânica e com posicionamento prona por cinco minutos, realizado tomografia computadorizada antes, durante e após o procedimento, para avaliar a quantidade de tecido consolidado. Nos resultados não obtiveram melhora da oxigenação, porém alegam que o tempo de admissão dos pacientes que tiveram pouca melhora da área de tecido consolidado eram, na sua grande maioria, pacientes avaliados com 3 semanas de admissão, o que provavelmente impactou na menor resposta em relação aos pacientes com tempo menor de admissão e que tiveram redução do tecido pulmonar consolidado, sugerindo que o tempo de uso da técnica pode ter interferência na oxigenação devido ao avanço do comprometimento pulmonar causado pela doença.

Em decorrência da ausência de um tempo específico determinado para ser considerado “precoce”, especificamente para pacientes com SDRA por covid -19, alguns autores sugerem que o tempo de início da prona pode estar associado a melhores desfechos, o que poderia explicar os não respondedores cuja primeira sessão de prona ocorre tardiamente no curso da doença, pois na maioria dos estudos, a decisão sobre a prona fica a critério médico em vez de ser padronizada. (Battaglini et al, 2022). Podemos citar, portanto alguns estudos com prona nas primeiras 24 horas, como o estudo italiano multicêntrico que analisou 1.057 com SDRA por covid-19, dos quais 648 pacientes foram pronados e 409 pacientes não pronados. A posição prona foi aplicada pela primeira vez entre um a quatro dias após a admissão em UTI e, a mortalidade na UTI, foi de 41% no grupo pronado e 28% no grupo não pronado, sendo que a mortalidade foi 65% maior entre os não respondedores. (Larger et al, 2021)

Resultado diferente do estudo observacional multicêntrico realizado na Holanda com 22 unidades de terapia intensiva, denominado 'PRactice of VENTilation in covid-19' (PRoVENT-covid), que avaliou a mortalidade de 734 pacientes covid-19 ventilados mecanicamente. Desses, 60% utilizaram da posição prona, nos quais foram considerados dias 0, 1', 2' e 3' após a intubação para realização do início das pronas. Os resultados de mortalidade em 28 dias foi de 31% em paciente não pronados e 27% em pacientes pronados, sem significância estatística entre eles independente do tempo (Stilma et al, 2021). Resultado que se assemelha ao nosso estudo que classificou o início do uso da posição prona em quantidade de horas após intubação, sendo até 24h, de 24h a 48h, de 48h a 72h e após 72h do evento e comparando ao desfecho de alta ou óbito, não havendo diferença significativa entre eles, mesmo quando comparado a prona em até 48h e após 48h.

Outro exemplo é um estudo prospectivo multicêntrico com 13 pacientes com covid-19 submetidos à VMI, pronados em até três dias após IOT e mantidos por até 16 horas em prona por sessão, realizando um total de 36 sessões. Nesse estudo os autores observaram que além da melhora da troca gasosa, a oxigenação foi menor nos pacientes pronados após três dias de VMI, um achado que não ocorreu na nossa amostra, visto que em nossos resultados houve redução da necessidade de FiO₂ principalmente no pronados mais tarde. Também foi avaliada a sobrevida em 28 dias, mas associada à complacência pulmonar e não em relação apenas à prona

especificamente e, nesse caso, não encontraram diferença significativa na média da complacência pulmonar dos pacientes em prona ou supina, mas houve maior sobrevida naqueles pacientes que apresentavam maior complacência pulmonar. (Vollenberg et al, 2021).

Assim como já visto em vários estudos, Guérin et al. (2013) no seu estudo PROSEVA propôs indicação de prona com relação de $PAO_2/FiO_2 < 150$ mmHg, mas alguns estudos utilizaram uma margem maior, considerando o posicionamento já com uma relação $PAO_2/FiO_2 < 200$ mmHg, o que foi ressaltado em uma metanálise do mesmo autor em 2021, com oito estudos randomizados com um total de 2129 pacientes adultos, e o efeito da posição prona por mais de 12 horas por dia sugere possível melhora da gravidade da SDRA porém relata não ter sido possível determinar qual o limiar de PAO_2/FiO_2 é ideal para ser um marco de início da técnica, sendo que o valor de 150 mmHg pode não ser viável para tal determinação. Em 2020 esse mesmo autor também realizou um estudo de coorte multicêntrico realizado na Espanha, com 735 pacientes com covid-19, em que 76% deles foram pronados, a grande maioria (63%) eram de SDRA leve, referindo que os mecanismos de ação da pneumonia causada pelo covid-19 eram diferentes dos encontrados em outras formas de SDRA já conhecidas, o que os predisponha a maior gravidade. (Guérin et al, 2020 e Guérin et al, 2021)

Seguindo essa mesma linha, o estudo americano multicêntrico STOP-COVID, com 2.338 pacientes em UTI, acompanhados por uma média de 31 dias, com 702 pacientes pronados em até dois dias de ventilação mecânica, usando indicação de razão $PaO_2/FiO_2 \leq 200$ mmHg. A mortalidade observada foi de 46,6% nos pacientes pronados precocemente e 47,3% naqueles que não receberam prona precoce. (Mathews et al, 2021). Já Park et al. (2021) comparou 23 pacientes com SDRA por covid-19 e 145 pacientes com SDRA não covid-19, usando a prona durante ventilação mecânica, no qual os pacientes com covid-19 mostraram melhora mais pronunciada na relação PaO_2/FiO_2 . No entanto, nas amostras pareadas, essa diferença não foram estatisticamente significativas entre os grupos, mesmo utilizando a relação PaO_2/FiO_2 inferior a 200 mmHg como indicador de posicionamento em decúbito ventral. Esse estudo não relatou o tempo exato de início do posicionamento prona após intubação, mas seguiu um intervalo médio de nove dias entre o diagnóstico de covid-19 e o início da posição prona. O aumento de 10 mmHg na oxigenação e da melhora da

complacência após a primeira sessão de prona foram associados a maior probabilidade de sucesso na retirada da ventilação mecânica dentro de um período de 90 dias, ocorrendo em 69% dos 23 pacientes pronados. Mas salientam também que apesar de ajustar as diferenças entre os grupos, não puderam excluir a possibilidade de que fatores individuais não controlados tenham afetado os resultados, como vieses de seleção que ocorrem em estudos de centro único.

Em se tratando de números de sessões de prona, ainda não foi definido quanto a um critério para se encerrar as tentativas. O estudo PROSEVA de Guérin et al. (2013), sugere interromper a utilização das sessões de prona quando o aumento da PaO_2/FiO_2 for menor que 20% em duas sessões consecutivas, porém, Accoce et al. (2022) mostraram que nenhum dos pacientes que sobreviveram chegaram a valores tão baixos, o que possibilitou manter as sessões de prona até quase a extubação. Diferente de Gleissman et al. (2021) que, em seus resultados, encontraram aumento significativo na oxigenação apenas durante as três primeiras sessões de prona, sendo que a não melhora nas seguintes sessões poderia ser justificada pela própria progressão da doença em si para uma fase mais proliferativa após vários dias de intubação e ressalta que utilizar a prona em pacientes com mais complicações clínicas implicaria em maior riscos do que benefícios. Com base nisso sugerem manter as sessões de prona se houver resposta na oxigenação, do contrário, deve-se interromper o uso da técnica se houver piora clínica.

Sobre dados de mortalidade em pacientes com SDRA pronados, podemos citar como base alguns estudos randomizados multicêntricos realizados anteriormente com outros tipos de SDRA não provenientes da covid-19, como exemplo de Gattinoni e colaboradores (2001) que realizou um estudo no qual foi usado a técnica prona por 10 dias, com média de 7 horas de posição prona ao dia e relatado não encontrar diferença significativa na mortalidade. O mesmo resultado encontrado no estudo de Guérin et al. (2004) que aplicou a prona em ventilação mecânica por 8 horas por dia, durante 4 dias e não observaram diferença significativa na mortalidade em 28 dias. Baseado nesses estudos anteriores, Mancebo et al (2006) comparou 136 com SDRA e com até 48 horas de intubação, sendo mantidos em prona por uma média de 17 horas por dia, durante 10 dias, 76 pacientes em prona e 60 em supino com uma redução absoluta de 15% e relativa de 25% o que foi não considerada estatisticamente significativa ($p = 0,12$). Vale ressaltar que todos esses estudos bases citados foram

em pacientes com SDRA não covid-19 e mesmo assim, não obtiveram resultado significativo sobre a mortalidade.

Não podemos deixar de salientar que a grande maioria dos estudos com prona em pacientes covid-19 e suas análises sobre mortalidade se referiam, ou não foram relatados, a apenas paciente sem outros tratamentos específicos além de ventilação mecânica, posição prona e uso de antibióticos e corticoides, não incluindo nenhum efeito medicamentoso de estudos de pesquisa clínica como antivirais, anticorpos etc. Mas no estudo retrospectivo unicêntrico em Denver Health Medical Center, dos 87 pacientes covid -19 ventilados mecanicamente, 61 foram posicionados em prona logo no primeiro dia de intubação e após 28 dias, 46,8% dos pronados sobreviveram. Nesse estudo os pacientes receberam terapias medicamentosas que estavam instituídas nos protocolos de pesquisa clínica e relatam que os mecanismos pelos quais seus efeitos biológicos de desligamento imune e o estado de ativação hipoimune causados sobre os mediadores inflamatórios, marcadores de inflamação sistêmica e coagulação não foram estudados, o que poderia ter interferência preditiva nos resultados de mortalidade. (Douglas et al, 2021). Salientamos ainda que em nossa amostra não consideramos tais fatores confundidores como terapia medicamentosa específica, por exemplo e, inclusive, buscamos essa característica nos estudos citados anteriormente, cujo tratamento principal incluiu ventilação mecânica, posição prona e uso de antibióticos e corticoides, não incluindo nenhum efeito medicamentoso de estudos de pesquisa clínica.

Sobre o risco de mortalidade avaliado pela 4C, a comparação entre as diferentes classificações com os desfechos de alta e óbito houve diferença estatisticamente significativa entre o grupo de sobreviventes e não sobreviventes. Tais resultados foram similares nos estudos para o desenvolvimento e validação da escala, demonstrando que a escala 4C pode ser um bom preditor de mortalidade hospitalar, porém seus autores ressaltam que a mesma foi desenvolvida e validada em uma coorte étnica e etária basicamente homogênea, o que pode interferir no seu resultado a depender da população aplicada. (Knight, Ho, Pius, et al, 2020; Jones, Pitre, Juneke, et al, 2021). Naturalmente aqueles que evoluíram para óbito apresentaram um maior escore, contudo, ao serem analisadas as proporções dos escores em relação ao sexo, não foram observadas diferenças significativas. Em nossa amostra, ao contrário do que expõe a literatura, não observamos maior risco de morte no sexo masculino, tendo

as mulheres apenas apresentando maior IMC em relação aos homens. Podemos especular algumas razões para esse achado, em especial a não estratificação da amostra por idade, haja vista que alguns estudos demonstraram, por exemplo, que a mortalidade entre homens idosos foi maior em comparação ao sexo feminino, podendo ser diferente conforme as mais diferentes faixas etárias. Além disso, o fato das mulheres apresentarem maior peso, pode também ter influenciado na maior mortalidade desse grupo, fazendo que a comparação entre os sexos não apresentasse diferenças estatísticas, uma vez que, como já apresentado, a obesidade por si só pode ser um fator de risco para piores desfechos na covid-19. (Azizmohammad Looha, et al, 2022; (Bhopal & Bhopal, 2020; Global Health 50/50 2020 e Wenham, C., Smith, J. & Morgan, 2020).

Sobre os aspectos demográficos dos pacientes pronados, não observamos diferenças em relação ao sexo e idade, observando apenas maior IMC naqueles que se utilizaram da terapia. Estudo realizado por análise de dados de registro multicêntrico e metanálise sobre impacto da posição prona na razão PaO_2/FiO_2 em 121 pacientes covid-19 encontrou idade média de 59 ± 11 anos. Dos 121 pacientes 55% eram homens e 57% do total de paciente tiveram que ser intubados. A porcentagem de aumento da PO_2/FiO_2 após prona foi de $42 \pm 59\%$, sem diferença estatística entre intubados e não intubados. O aumento da oxigenação foi significativo, porém não teve diferença associada a idade ou gênero. Nesse estudo relata não ter sido viável uma avaliação de estimativa de risco e desfecho devido à heterogeneidade e tamanho restrito dos dados. (Kollias et al, 2022)

Nesse sentido, em conformidade com a literatura sobre a temática, verificamos que em nossa amostra a maioria era do sexo masculino e com idade média de 60 anos, sendo a idade um fator predominante, inclusive, naqueles que apresentaram maior mortalidade. Como já citado, a idade, por si só, pode ser um fator de risco para a covid-19 e, além disso, aspectos agudos como tempo de ventilação mecânica invasiva e condições crônicas como obesidade, hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, doenças renais, doença arterial coronariana e malignidade, figuram entre os principais fatores para aumento da mortalidade por covid-19. (Schultze e Aschenbrenner, 2021). Segundo estatísticas levantadas pelo projeto Impacto MR, (parte do Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do Sistema Único de Saúde -PROADI-SUS), além dessas características semelhantes, foram citadas

comorbidades como diabetes (33%), hipertensão arterial (58%), tabagismo (5%), alguma doença cardiovascular (15%) e permanência em torno de 12 dias na UTI. (PROADI-SUS, 2023; Teich et al, 2020). Corroborando aos dados desse estudo, uma meta análise com 19.014 pacientes com covid-19, consistindo em 14.359 sobreviventes e 4.655 não sobreviventes relata que a Idade, hipertensão e doença cerebrovascular mostraram ser os fatores de risco mais influentes entre os não sobreviventes, sendo esses, principalmente do sexo masculino. (Kowsar, et al., 2023, Bastos, et al, 2020). Assim, especificamente em relação às comorbidades apresentadas, observa-se em nossa amostra uma prevalência da hipertensão arterial sistêmica, seguida da diabetes mellitus. Entretanto, quando comparada a proporção dos indivíduos com determinada doença, separados por desfecho de óbito e alta, observamos que apenas a diabetes mellitus e a doença coronariana foram mais prevalentes naqueles que faleceram.

Quanto as variáveis laboratoriais, a comparação em relação ao pior desfecho, mostrou redução da porcentagem de linfócitos e dos valores de albumina no dia da internação, ao passo que a contagem de neutrófilos e valores de creatinina e troponina foram significativamente maiores naqueles que morreram. Quanto divididos os grupos em relação àqueles posicionados ou não em prona, foi observada diferença significativa apenas no tempo de protrombina, que foi maior naqueles que necessitaram ser pronados. Semelhante aos nossos achados, estudo de Tiech et al. 2020, identificaram linfopenia, trombocitopenia e leucopenia em 76% de uma amostra de 769 pacientes internados por covid-19, contudo sem análise em relação aos desfechos.

Sobre o tempo de protrombina, que avalia a coagulopatia associada à covid-19, embora tenha sido recomendada no início da pandemia, é considerado normal ou quase normal na maioria desses pacientes, porém, tempos de protrombina prolongados ocasionalmente são relatados em pacientes com doença grave, o que corrobora com o aumento desse marcador nos pacientes que foram pronados, justamente em decorrência de maior gravidade clínica. Além desses marcadores também é citado níveis altos de dímero D e proteína C-reativa (PCR) é um marcador estabelecido de inflamação aguda em resposta a citocinas inflamatórias e normalmente estão aumentados em pacientes com covid-19 e são correlacionadas com a gravidade da doença e mortalidade. (Gorog, Storey, Gurbel, et al, 2022).

Pudemos perceber, em nosso estudo, o aumento desses marcadores porém não houve diferença estatística significativa entre os desfechos de alta e óbito.

Por fim, com o presente estudo vimos que o posicionamento prono durante a pandemia foi amplamente implementado para pacientes com SDRA moderada a grave com intuito de reduzir a mortalidade. Apesar do efeito benéfico do posicionamento sobre a oxigenação já ser conhecido e confirmado na grande maioria de estudos com paciente covid-19, seu efeito associado a sobrevida ainda é questionável.

6. Conclusão

Concluimos que a manobra de posição prona por si só efetivamente melhora a oxigenação, porém essa melhora não tem relação com o início precoce do uso da técnica. Concluimos também que ambos os fatores, o uso da técnica, bem como o tempo de início da manobra, não puderam ser considerados como fatores de modificação de mortalidade nestes pacientes.

7. Referências

- ARAÚJO, M.S. *et al.* **Prone positioning as an emerging tool in the care provided to patients infected with covid-19: a scoping review.** Rev. Latino-Am. Enfermagem. 2021;29:e3397. doi: <https://doi.org/10.1590/1518-8345.4732.3397>
- BASTOS, G. A. N. *et al.* **Características clínicas e preditores de ventilação mecânica em pacientes com covid-19 hospitalizados no sul do país.** Revista Brasileira De Terapia Intensiva, 32(Rev. bras. ter. intensiva, 2020 32(4)), 487–492. <https://doi.org/10.5935/0103-507X.20200082>
- BATTAGLINI, D.; PELOSI, P.; ROCCO P.R.M. **Prone positioning in covid-19 ARDS: more pros than cons.** J Bras Pneumol. 2022;48(2):e20220065
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Protocolo de manejo clínico para o novo coronavírus (2019-nCoV).** 2020. Disponível em <https://portal.arquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2020/fevereiro/11/protocolo-manejo-coronavirus.pdf>. Acesso em 25. maio. 2020.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Vacinas - Covid-19.** Disponível em Chua, Ee Xin, et al. “Effect of Prone versus Supine Position in covid-19 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis”. Journal of Clinical Anesthesia, vol. 74, novembro de 2021, p. 110406. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2021.110406>
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Vacinas - Covid-19.** Disponível em <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/paf/coronavirus/vacinas>. Acesso em abril. 2022
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Disponível em https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/publicacoes-tecnicas/recomendacoes/tto_farmacologico_pacienteadultohospitalizado_covid19_18052021.pdf
- CONASS. Conselho Nacional de Secretários de Saúde. **Vacinação Covid-19.** <https://www.conass.org.br/vacinacovid19>. Acesso em abril. 2022
- COVID-ICU Group on behalf of the REVA Network and the covid-ICU Investigators: **Clinical characteristics and day 90 outcomes of 4244 critically ill adults with covid-19: A prospective cohort study.** Intensive Care Med 2020; 49: 1–14
- CREFITTO 3. **Recomendações e sugestões para assistência hospitalar. Assistência na covid-19.** 2020. Versão II pg 34.
- CUNHA, M.C.A. *et al.* **Impact of prone positioning on patients with covid-19 and ARDS on invasive mechanical ventilation: a multicenter cohort study.** J Bras Pneumol. 2022;48(2):e20210374

DATASUS, <https://covid.saude.gov.br> acessado em 19 de abril de 2023

DONG, E.; DU, H.; GARDNER, L. **An interactive web-based dashboard to track covid-19 in real time.** Lancet Inf Dis. 20(5):533-534. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30120-1.

DOUGLAS, I.S. *et al.* **Safety and Outcomes of Prolonged Usual Care Prone Position Mechanical Ventilation to Treat Acute Coronavirus Disease 2019 Hypoxemic Respiratory Failure.** Crit Care Med. 2021;49(3):490-502. <https://doi.org/10.1097/CCM00000000000004818>

SCHOLTEN, E. L. *et al.* **Treatment of ARDS With Prone Positioning.** CONTEMPORARY REVIEWS IN CRITICAL CARE MEDICINE| VOLUME 151, ISSUE 1, P215-224, JANUARY 01, 2017

FLEURY, M.; ISFER, M. **Alterações laboratoriais em pacientes com Covid-19. Sociedade Brasileira de Análises Clínicas.** 2020. Disponível em <<http://www.sbac.org.br/blog/2020/03/26/alteracoes-laboratoriais-em-pacientes-com-covid19/>> Acesso em: 27 mai. 2020.

FRANCESCO, Z. *et al.* **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine** Volume 202 Number 2 | July 15 2020

GATTINONI, L. *et al.* **Prone-Supine Study Group. Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure.** N Engl J Med. 2001 Aug 23;345(8):568-73. doi: 10.1056/NEJMoa010043. PMID: 11529210.

GATTINONI, L. **Prone-Supine II Study Group. Prone positioning in patients with moderate and severe acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial.** JAMA. 2009 Nov 11;302(18):1977-84. doi: 10.1001/jama.2009.1614. PMID: 19903918.

GLEISSMAN, H. *et al.* **Posicionamento prono em pacientes ventilados mecanicamente com síndrome do desconforto respiratório agudo grave e doença por coronavírus 2019.** Acta Anaesth Scand 65:360–3.10.1111/aas.13741-7.

GRASSELLI, G. *et al.* **Mechanical ventilation parameters in critically ill covid-19 patients: a scoping review.** Crit Care 25, 115 (2021). <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03536-2>

GRASSELLI, G. *et al.* **Risk Factors Associated With Mortality Among Patients With covid-19 in Intensive Care Units in Lombardy, Italy.** JAMA Intern Med. 2020;180(10):1345–1355. doi:10.1001/jamainternmed.2020.3539

GUÉRIN, C. *et al.* **Effects of Systematic Prone Positioning in Hypoxemic Acute Respiratory Failure: A Randomized Controlled Trial.** JAMA. 2004;292(19):2379–2387. doi:10.1001/jama.292.19.2379

GUÉRIN, C. *et al.* **PROSEVA Study Group: Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome.** N Engl J Med 2013; 368:2159–2168 [PubMed: 23688302]

GOROG, D. A. *et al.* **Current and novel biomarkers of thrombotic risk in covid-19: a Consensus Statement from the International covid-19 Thrombosis Biomarkers Colloquium.** Nat Rev Cardiol 19, 475–495 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41569-021-00665-7>

JONES, A. *et al.* **External validation of the 4C mortality score among covid-19 patients admitted to hospital in Ontario, Canada: a retrospective study.** Sci Rep. 2021;11(1):18638.

JHU CSSE, 2022. **Covid-19 Data Repository by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University.** url: <https://github.com/CSSEGISandData/covid-19> .

JUNQUEIRA, C. *et al.* **FcγR-mediated SARS-CoV-2 infection of monocytes activates inflammation.** Nature 606, 576–584 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04702-4>

KNIGHT, S. R. *et al.* **Risk stratification of patients admitted to hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: development and validation of the 4C Mortality Score.** BMJ 2020; 370 :m3339 doi:10.1136/bmj.m3339

KOLLIAS, A. *et al.* **PROPCOR CONSORTIUM-7 INVESTIGATORS. Prone Positioning in Patients With covid-19: Analysis of Multicenter Registry Data and Meta-analysis of Aggregate Data.** In Vivo. 2022 Jan-Feb;36(1):361-370. doi: 10.21873/invivo.12711. PMID: 34972735; PMCID: PMC8765172.

KOWASAR, R. *et al.* **Risk of mortality in covid-19 patients: a meta- and network analysis.** Sci Rep 13, 2138 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41598-023-29364-8>

LANGER, T. *et al.* **Prone position in intubated, mechanically ventilated patients with covid-19: a multi-centric study of more than 1000 patients.** Crit Care. 2021;25(1):128. <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03552-2>

LIMA, C. **Informações sobre o novo coronavírus (covid-19).** Radiol. Bras. v.53, n.2, p.V-VI, 2020.

LUCCGINI. *et al.* **Short and long-term complications due to standard and extended prone position cycles in CoViD-19 patients** Intensive & Critical Care Nursing 69, 103158. 2022

ACCOCE, M. *et al.* **Successive prone positioning sessions in mechanically ventilated patients with moderate and severe acute respiratory distress syndrome secondary to covid-19: case series.** Medicina Intensiva, <https://doi.org/10.1016/j.medin.2022.01.005>

MANCEBO, J. *et al.* **A multicenter trial of prolonged prone ventilation in severe acute respiratory distress syndrome.** Am J Respir Crit Care Med. 2006 Jun 1;173(11):1233-9. doi: 10.1164/rccm.200503-353OC. Epub 2006 Mar 23. PMID: 16556697.

MATHEWS, K.S. *et al.* **Prone Positioning and Survival in Mechanically Ventilated Patients With Coronavirus Disease 2019-Related Respiratory Failure.** Crit Care Med. 2021;49(7):1026-1037. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004938>

MATIAS, L.A. *et al.* **Prone positioning as an emerging tool in the care provided to patients infected with covid-19: a scoping review.** Rev. Latino-Am. Enfermagem. 2021;29:e3501.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. Brasil. Folha informativa. **Vacinas-contracovid-19.** <https://www.paho.org/pt/vacinas-contracovid-19/perguntas-frequentes-vacinas-contracovid-19>
Acesso em abril. 2022

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. Brasil. Folha informativa **Covid-19 (doença causada pelo novo coronavírus).** 2020. Disponível em
<https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=6101:covid19&Itemid=87
5> Acesso em 20. mai. 2020.

OYUNGEREL, B. *et al.* **Impact of covid-19 vaccination on long covid: a systematic review and meta-analysis.** medRxiv 2022.06.20.22276621; doi: <https://doi.org/10.1101/2022.06.20.22276621>

PAPPERT, D. *et al.* **Influence of positioning on ventilation-perfusion relationships in severe adult respiratory distress syndrome.** Chest. 1994 Nov;106(5):1511-6. doi: 10.1378/chest.106.5.1511. PMID: 7956412.

PARK, J. *et al.* **Effect of prone positioning on oxygenation and static respiratory system compliance in covid-19 ARDS vs. non-covid ARDS.** Respir Res. 2021;22(1):220. <https://doi.org/10.1186/s12931-021-01819-4>

PELOSI, P. *et al.* **Pathophysiology of prone positioning in the healthy lung and in ALI/ARDS.** Minerva Anesthesiol. 2001 Apr;67(4):238-47. PMID: 11376516.

PEYNEAU, M. *et al.* **Innate immune deficiencies are associated with severity and poor prognosis in patients with covid-19.** Sci Rep 12, 638 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-04705-7>

PROADI-SUS. [acesso em Março 2023]. Disponível em: <https://hospitais.proadi-sus.org.br>.

RAHMANI, F.; SALMASI, S.; REZAEIFAR, P. **Prone Position Effects in the Treatment of Covid-19 Patients.** Caspian J Intern Med. 2020;11(Suppl 1):580-2. doi:<http://doi.org/10.22088/cjim.11.0.580>

RANZANI, O. T. *et al.* **Effectiveness of the CoronaVac vaccine in older adults during a gamma variant associated epidemic of covid-19 in Brazil: test negative case-control study.** BMJ. 2021 Aug 20;374:n2015. doi: 10.1136/bmj.n2015. Erratum in: BMJ. 2021 Sep 6;374:n2091. PMID: 34417194; PMCID: PMC8377801.

ROSSI, S. *et al.* **Mechanisms of oxygenation responses to proning and recruitment in covid-19 pneumonia.** Intensive Care Med. 2022;48(1):56-66. <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06562-4>

SCARAMUZZO, G. *et al.* **Sustained oxygenation improvement after first prone positioning is associated with liberation from mechanical ventilation and mortality in critically ill covid-19 patients: a cohort study.** Ann Intensive Care. 2021;11(1):63. <https://doi.org/10.1186/s13613-021-00853-1>

SCHULTZE, J.L.; ASCHENBRENNER, A.C. **Covid-19 e o sistema imunológico inato humano.** Cell, April 1, 2021 . 184 , 1671–1692 (2021).

SHELHAMER, M.C. *et al.* **Prone Positioning in Moderate to Severe Acute Respiratory Distress Syndrome Due to covid-19: A Cohort Study and Analysis of Physiology.** J Intensive Care Med. 2021;36(2):241- 252. <https://doi.org/10.1177/0885066620980399>

STILMA, W. *et al.* **Incidence and Practice of Early Prone Positioning in Invasively Ventilated covid-19 Patients-Insights from the PROVENTcovid Observational Study.** J Clin Med. 2021;10(20):4783. <https://doi.org/10.3390/jcm10204783>

TACCONE, P. *et al.* **Prone-Supine II Study Group. Prone positioning in patients with moderate and severe acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial.** JAMA. 2009 Nov 11;302(18):1977-84. doi: 10.1001/jama.2009.1614. PMID: 19903918.

TEICH, V. D. *et al.* **Epidemiologic and clinical features of patients with covid-19 in Brazil. einstein (São Paulo) [Internet].** 2020;18 (einstein (São Paulo), 2020 18):eAO6022. Available from: https://doi.org/10.31744/einstein_journal/2020AO6022

VOLLENBERG, R. *et al.* **Prone Position in Mechanically Ventilated covid-19 Patients: A Multicenter Study.** J Clin Med. 2021;10(5):1046. <https://doi.org/10.3390/jcm10051046>

WHO - World Health Organization. **Clinical care for severe acute respiratory infection: toolkit, update 2022. covid-19 adaptation.** Geneva: World Health Organization; 2022 (WHO/2019-nCoV/SARI_toolkit/2022.1). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

WHO - World Health Organization. **Immunization, Vaccines and Biologicals. Measles [Internet].** 2020 Disponível em: <https://www.who.int/immunization/diseases/measles/en/>. [acesso abril 2022].

WHO - World Health Organization. **Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (covid-19).** 2020. Disponível em <<https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>> Acesso em: 25 mai. 2020.

WHO - World Health Organization. **Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (2019-nCoV)** infection is suspected: interim guidance, 28 January 2020. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/330893>

WRIGHT, A. D.; FLYNN, M. **Using the prone position for ventilated patients with respiratory failure: A review.** Nurs. Crit. Care 16(1),19–27 (2011).

ZANG, X. *et al.* **Covid-19 Early Prone Position Study Group. Efficacy of early prone position for covid-19 patients with severe hypoxia: a single-center prospective cohort study.** Intensive Care Med. 2020;46(10):1927-1929. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06182-4>

ZIEHR, D.R. *et al.* **Respiratory pathophysiology of mechanically ventilated patients with covid-19: A cohort study.** Am J Respir Crit Care Med 2020; 201:1560–1564 [PubMed: 32348678]