



BAHIANA
ESCOLA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

GRADUAÇÃO EM MEDICINA

JORGE TADEU DA SILVA BORGES JÚNIOR

**EFICÁCIA DA POSIÇÃO PRONA EM PACIENTES HOSPITALIZADOS: UMA
REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE**

Salvador – Bahia

2022

JORGE TADEU DA SILVA BORGES JÚNIOR

**EFICÁCIA DA POSIÇÃO PRONA EM PACIENTES HOSPITALIZADOS: UMA
REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de graduação de Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, como requisito para aprovação parcial do 4º ano de Medicina.

Orientadora: Profa. Dra. Iura Gonzalez Nogueira Alves

Salvador – Bahia

2022

AGRADECIMENTOS

Agradeço, imensamente, a minha orientadora Dra. Iura Gonzales que esteve comigo em todos os momentos que precisei durante essa trajetória, sempre disponível e acessível. Sabia que todo o percurso da construção de uma revisão sistemática com metanálise seria bastante desafiadora, mas com sua ajuda, o caminho tornou-se muito mais tranquilo. É referência para mim desde o meu primeiro semestre dentro da Medicina e continuará sendo em toda essa minha trajetória.

Agradeço a todas as pessoas do nosso grupo de orientandos da Dra. Iura que sempre esteve junto nesse caminho, sempre incentivando e apoiando um ao outro.

Agradeço as minhas professoras de MP1, MP2 e MP3, Dra. Milena Pondé e Dra. Glícia Abreu que me ajudaram muito durante a construção desse projeto, dando dicas, corrigindo meus erros e mostrando, sempre, os melhores caminhos. Além disso, agradeço à Escola Bahiana de Medicina por ter um projeto de ensino muito proveitoso em relação à construção do TCC como um todo.

Por fim, agradeço aos meus amigos e companheiros de revisão sistemática, Louise Lordello, Pedro Lucca, Antônio Víctor e Bianca Borges, que não mediram esforços para estar sempre ajudando um ao outro nos melhores e piores momentos.

Resumo

Introdução: A posição prona (PP) é utilizada para otimizar as trocas gasosas pulmonares, uma vez que promove otimização na relação ventilação perfusão. No entanto, apesar disso, pacientes restritos ao leito são mantidos a maior parte do tempo em posição supina (PS). Assim, considerando a plausibilidade biológica da intervenção, a PP é uma manobra utilizada, em pacientes hospitalizados, no combate à hipoxemia. Esta intervenção tem sido prescrita principalmente para aqueles com síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) e que são dependentes de uma ventilação mecânica, seja essa invasiva ou não-invasiva. Tendo em vista que muitos estudos se mostraram inconclusivos quanto à desfechos primários importantes como mortalidade, intubação e tempo de internação, faz-se necessário sumarizar os achados científicos relacionados à eficácia da PP em pacientes hospitalizados, por meio desta revisão sistemática com metanálise. **Objetivos:** Sumarizar dados acerca da eficácia da PP em pacientes hospitalizados em comparação aos pacientes mantidos em PS e verificar a eficácia, através da metanálise, quanto aos desfechos mortalidade, taxa de intubação e tempo de estadia. **Métodos:** Foi realizada uma revisão sistemática com metanálise de ensaios clínicos randomizados através de busca nas bases de dados PubMed, Cochrane Library, Physiotherapy Evidence Database (PEDro), ScienceDirect, Biblioteca Virtual e Saúde (BVS) e EMBASE. A avaliação da qualidade metodológica se deu com uso da escala *Risk of bias tools* (Rob2) e do sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE). Estimativas de efeito combinados foram expressos como a diferença da média entre os grupos e risco relativo. A metanálise dos dados foi realizada com o software *Review Manager* versão 5.4 (*Cochrane Collaboration*). Análise de subgrupo foi realizada para os desfechos dos pacientes intubados e dos não intubados. **Resultados:** Foram incluídos 16 ensaios clínicos randomizados. Os estudos individuais são inconclusivos quanto ao desfecho mortalidade, não demonstrando diferenças significativas entre os grupos, com a exceção apenas de um estudo. Alguns estudos demonstraram redução na taxa de intubação e nenhum demonstrou diferenças entre o tempo de estadia entre os grupos. Na metanálise, a posição prona demonstrou significativa redução geral de 15% no risco de morte (RR 0,85 m 95% IC: 0,75-0,96; N = 4520, p<0,05) quando comparado a pacientes em PS. A análise de subgrupo demonstrou redução significativa de 22% no risco de morte aos pacientes em ventilação mecânica. Quanto a taxa de intubação, a metanálise demonstrou que houve uma redução do risco de intubação significativa em 19% aos pacientes que se submeteram à PP comparados aos pacientes em PS (RR 0,81, 95%IC [0,72-0,90], N = 2.274). A metanálise não demonstrou diferenças entre os grupos quanto ao tempo de estadia no hospital e na UTI. **Conclusão:** Esta revisão sistemática com metanálise concluiu que houve redução da mortalidade geral em pacientes hospitalizados quando foram submetidos à PP. Além disso, concluiu-se que pacientes em ventilação espontânea são submetidos a um menor número de intubações quando submetidos à PP. Já quanto ao tempo de estadia hospitalar, o uso da PP não demonstrou diferenças entre os grupos PP e PS.

Palavras-chave: Posição prona. Posição supina. Ventilação espontânea. Ventilação mecânica.

Abstract

Introduction: Prone position (PP) is used to optimize pulmonary gas exchange, as it promotes optimization in the ventilation-perfusion ratio. However, despite this, bedridden patients are kept most of the time in the supine position (SP). Thus, considering the biological plausibility of the intervention, PP is a maneuver used in hospitalized patients to combat hypoxemia. This intervention has been primarily prescribed for those with acute respiratory distress syndrome (ARDS) who are dependent on mechanical ventilation, whether invasive or non-invasive. Considering that many studies are still inconclusive regarding important primary outcomes such as mortality, intubation and length of stay, it is necessary to summarize the scientific findings related to the effectiveness of PP in hospitalized patients, through this systematic review with metanalysis. **Objectives:** Summarize data on the effectiveness of PP in hospitalized patients compared to patients maintained in PS and verify the effectiveness, through metanalysis, in terms of mortality, intubation rate and length of stay. **Methods:** A systematic review with metanalysis of randomized clinical trials was performed by searching PubMed, Cochrane Library, Physiotherapy Evidence Database (PEDro), ScienceDirect, Virtual Health Library (BVS) and EMBASE databases. The evaluation of methodological quality was carried out using the Risk of bias tools scale (Rob2) and the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) system. Pooled effect estimates were expressed as mean difference between groups and relative risk. Data meta-analysis was performed using Review Manager software version 5.4 (Cochrane Collaboration). Subgroup analysis was performed for the outcomes of intubated and non-intubated patients. **Results:** 16 randomized controlled trials were included. The individual studies were inconclusive regarding the mortality outcome, showing no significant differences between groups, with the exception of only one study. Some studies showed a reduction in the intubation rate and none showed differences between the length of stay between the groups. In the meta-analysis, prone position demonstrated an overall 15% reduction in the risk of death (RR 0.85 m 95% CI: 0.75-0.96; N = 4520) when compared to patients on SP. Subgroup analysis showed a 22% reduction in the risk of death for patients on mechanical ventilation. Regarding the intubation rate, the meta-analysis showed that there was a 19% reduction in the risk of intubation in patients who underwent PP compared to patients in SP (RR 0.81, 95%CI [0.72-0.90], N = 2,274). The meta-analysis did not show differences between the groups in terms of length of stay. **Conclusion:** This systematic review with metanalysis concluded that there was a reduction in overall mortality in hospitalized patients when they underwent PP. In addition, it was concluded that spontaneously ventilated patients undergo a lower number of intubations when undergoing PP. As for the length of hospital stay, the use of PP showed no differences between the PP and SP groups.

Keywords: Prone position. Supine position. Spontaneous ventilation. Mechanical ventilation.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

| | |
|----------------|----|
| Figura 1 | 21 |
| Figura 2 | 42 |
| Figura 3 | 44 |
| Figura 4 | 46 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|----------------|----|
| Tabela 1 | 23 |
| Tabela 2 | 28 |
| Tabela 3 | 40 |

SUMÁRIO

| | | |
|----------|---|-----------|
| 1 | INTRODUÇÃO | 8 |
| 2 | OBJETIVOS | 11 |
| 2.1 | Objetivo geral | 11 |
| 2.2 | Objetivos específicos | 11 |
| 3 | REVISÃO DE LITERATURA | 12 |
| 3.1 | Posição prona - Histórico | 12 |
| 3.2 | Efeitos fisiológicos da posição prona | 13 |
| 3.3 | Posição prona e COVID-19 | 13 |
| 3.4 | Técnica da posição prona | 14 |
| 3.4.1 | Indicações e contraindicações | 14 |
| 3.4.2 | Procedimento | 14 |
| 4 | METODOLOGIA | 16 |
| 4.1 | Crítérios de elegibilidade | 16 |
| 4.2 | Fontes de dados e pesquisa | 16 |
| 4.3 | Estratégia de busca | 16 |
| 4.4 | Processo de seleção | 18 |
| 4.5 | Avaliação da qualidade metodológica | 18 |
| 4.6 | Avaliação estatística | 18 |
| 5 | RESULTADOS | 20 |
| 5.1 | Seleção dos estudos | 20 |
| 5.2 | Características dos estudos incluídos | 21 |
| 5.3 | Risco de vieses nos estudos | 35 |
| 5.4 | Resultado individual dos estudos | 36 |
| 5.5 | GRADE: Qualidade da melhor evidência disponível | 40 |
| 5.6 | Síntese quantitativa | 40 |
| 6 | DISCUSSÃO | 47 |
| 7 | CONCLUSÃO | 50 |
| | REFERÊNCIAS | 51 |

1 INTRODUÇÃO

Historicamente, a posição prona (PP) é utilizada para otimizar as trocas gasosas pulmonares, uma vez que promove otimização¹ na relação ventilação perfusão (V/Q). Destaca-se que essa relação é elevada na PP uma vez que a parte dorsal do pulmão, possui grande área útil de ventilação, dada sua dimensão e densidade de alvéolos. No entanto, apesar disso, pacientes restritos ao leito são mantidos a maior parte do tempo em decúbito dorsal, o que promove a compressão desta região pelo peso do mediastino e pelas vísceras abdominais gerando prejuízos na ventilação alveolar e nas trocas gasosas. Desta forma, é plausível destacar que quando o paciente é exposto à PP, a região dorsal do pulmão fica livre dessa compressão e, dessa maneira, os alvéolos da área dorsal colaboram para trocas gasosas mais eficientes, aumentando a relação ventilação/perfusão¹ dos pacientes.

Nesse contexto, dados experimentais e funcionais destacam que pacientes submetidos à PP, devido as características anatomofisiológicas do sistema respiratório, acabam ventilando e perfundindo o pulmão de forma mais homogênea². Essa distribuição mais homogênea pode acabar por reduzir o estresse fisiológico e, conseqüentemente, diminuir lesões e problemas associados à ventilação mecânica como pneumonia.

O efeito fisiológico mais importante da PP é a melhora da oxigenação nos pacientes hospitalizados, principalmente em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) – melhora em cerca de 70% a 80% desses pacientes³. A melhora pode ser explicada por fatores isolados ou associados, entre eles a diminuição do colapamento alveolar, redistribuição da perfusão e redistribuição da ventilação alveolar.

Independentemente da posição do paciente, a expansão alveolar sempre dependerá da pressão transpulmonar – que é a diferença entre a pressão alveolar e a pressão pleural. A pressão pleural é sempre menor nas regiões dependentes do pulmão, isto

é, ela é menos negativa e isso faz com que, em pulmões acometidos por condições patológicas, a expansão alveolar seja prejudicada. Na PP, ocorre uma homogeneização entre as regiões dependentes e não dependentes e, a pressão transpulmonar torna-se mais homogênea e, conseqüentemente, a expansão alveolar fica melhor distribuída³.

Quando os pacientes são colocados em PP, a complacência da parede torácica diminui e a densidade pulmonar se redistribui de dorsal para ventral como consequência do recrutamento de regiões pulmonares dorsais e colapso das ventrais. É importante ressaltar que a PP aumentará a complacência pulmonar se o recrutamento dorsal for maior que o desrecrutamento ventral⁴. Como a massa pulmonar dorsal é maior que a massa pulmonar ventral, espera-se que a ventilação e recrutamento alveolar dorsal compense e exceda a diminuição da ventilação e diminuição do recrutamento alveolar ventral⁴.

Considerando a plausibilidade biológica da intervenção, a PP é uma manobra utilizada, em pacientes hospitalizados, no combate à hipoxemia. Esta intervenção tem sido prescrita principalmente para aqueles com síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) e que são dependentes de uma ventilação mecânica, seja essa invasiva ou não-invasiva. Nesse contexto, os estudos continuam sendo desenvolvidos e alguns ensaios clínicos randomizados, mais recentes^{5,14}, vêm destacando melhoras na oxigenação dos pacientes submetidos à PP e na prevenção de lesões pulmonares secundárias à ventilação mecânica. No entanto, melhoras e desfechos primários importantes como mortalidade, tempo de internação e intubação são divergentes entre os estudos.

Dados divergentes também são observados para pacientes pronados em ventilação espontânea. Alguns estudos⁶ não evidenciam melhoras estatisticamente significantes na sobrevida dos pacientes pronados acordados em comparação aos pacientes em posição supina - PS. Novos estudos vêm sendo desenvolvidos, principalmente ao longo da pandemia do COVID-19 e informações conflitantes têm se destacado. Cabe

salientar que apesar disso, a PP tem sido recomendada internacionalmente, como parte do tratamento de pacientes com COVID-19 que evoluem com SDRA nos “Surviving Sepsis Campaign COVID-19 Guidelines”¹ e em pacientes conscientes também infectados pelo vírus segundo a Sociedade de Terapia Intensiva⁷.

Nesse sentido, considerando as informações científicas disponíveis acerca da eficácia da PP em pacientes hospitalizados, é possível observar que as revisões sistemáticas^{12,16,34,35,36,38} publicadas acerca desta temática apresentam problemas metodológicos importantes relacionados a estratégia de busca, seleção dos estudos e a inclusão de estudos observacionais e ensaios clínicos de forma conjunta. Para tanto, visando suprir esta lacuna no conhecimento científico, faz-se necessário sumarizar os achados científicos relacionados à eficácia da PP em pacientes hospitalizados, por meio desta revisão sistemática da literatura.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Sumarizar dados acerca da eficácia da PP em pacientes hospitalizados em comparação aos pacientes mantidos em PS.

2.2 Objetivos específicos

- Comparar a taxa de mortalidade hospitalar nos pacientes hospitalizados submetidos à PP versus pacientes em PS.
- Comparar a necessidade de intubação nos pacientes hospitalizados submetidos a PP versus a PS.
- Comparar tempo de internação em UTI nos pacientes hospitalizados submetidos à PP versus pacientes em PS.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Posição prona - Histórico

A PP tem sido utilizada como opção de tratamento aos pacientes com SDRA desde o começo da década de 70, mais precisamente 1974⁸, onde foi sugerido que pacientes submetidos à PP estariam sujeitos a uma melhor expansão das regiões dorsais do pulmão com conseqüente melhora da oxigenação. Dois anos depois, em 1976, Piehl e Brown³⁷ mostraram melhora na oxigenação de pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo, sem efeitos deletérios, porém com amostra pequena (6 pacientes). Um ano depois, em 1977, foram confirmados os achados de Piehl e Brown nos 6 pacientes estudados, em um estudo⁹ prospectivo, com melhora da pressão parcial de O₂ – PaO₂.

Apesar desses trabalhos prévios terem demonstrado que a PP poderia melhorar a PaO₂ nesses pacientes, não se sabia o mecanismo pelo qual a PP levava a essa melhora. Em 1987, foi feito um estudo em animais com SDRA induzida com aplicação endovenosa de ácido oleico, quando estudaram a movimentação diafragmática, relação ventilação/perfusão, comportamento hemodinâmico, capacidade residual funcional, shunt pulmonar, espaço morto e trocas gasosas¹⁰. O protocolo seguido no estudo consistia em alternar o animal cinco vezes de posição entre a PP e a PS. Tiveram como resultado uma melhora significativa da PaO₂, mas a melhora não estava relacionada a mudanças da capacidade residual funcional, na mobilidade do diafragma, no débito cardíaco ou mudanças nas pressões vasculares, mas sim a uma redução do shunt intrapulmonar na PP. Apesar de resultados iniciais promissores, ainda existiam controvérsias em relação a melhora da oxigenação, protocolos contestáveis e falta de estudos em relação à mortalidade³.

Estudos posteriores, conduzidos em humanos, têm mostrado que esse tratamento leva a um aumento no volume expiratório final pulmonar, maior oxigenação e recrutamento alveolar em pacientes com hipoxemia severa e injúria respiratória

aguda⁸. A PP permite uma homogeneização pulmonar e melhora das trocas gasosas na mecânica respiratória, permitindo, assim, uma diminuição da intensidade da ventilação, reduzindo a injúria pulmonar. Ainda, tem se mostrado como uma boa opção no manejo em casos confirmados de moderados a graves de SDRA, além de ser uma recomendação baseada em evidências com *guidelines* para o manejo dos pacientes¹¹.

3.2 Efeitos fisiológicos da posição prona

O efeito fisiológico mais importante da PP é a melhora da oxigenação nos pacientes hospitalizados, principalmente em pacientes com SDRA – melhora em cerca de 70% a 80% desses pacientes³. A melhora pode ser explicada por fatores isolados ou associados, entre eles a diminuição do colapamento alveolar, redistribuição da perfusão e redistribuição da ventilação alveolar.

3.3 Posição prona e COVID-19

O surgimento da pandemia pelo COVID-19 trouxe consigo uma alta expressiva da demanda pelos serviços de saúde, incluindo os serviços de terapia intensiva, em diversos países. Uma apresentação comum da doença é a hipoxemia persistente¹² e, dos pacientes hospitalizados que apresentam esse sintoma, muitos preenchem os critérios de SDRA – requerendo ventilação mecânica invasiva e cuidados da terapia intensiva. O que foi vivido e observado pelos profissionais de saúde em diversos países foi a necessidade de a ventilação mecânica invasiva exceder a capacidade dos sistemas de saúde. Com isso em vista, o manejo da PP passou a ser adotada em pacientes acordados a fim de evitar novas admissões nos centros de terapia intensiva e evitar, ou postergar, a necessidade de intubação endotraqueal¹².

A PP foi utilizada de forma extenuante em pacientes acordados em ventilação não invasiva ou cânula nasal de alto fluxo na tentativa de manter o equilíbrio do sistema

de saúde e sua demanda. Alguns estudos mostraram uma melhora na oxigenação com diminuição do esforço respiratório quando aplicada a PP em pacientes recém infectados pelo vírus com injúria pulmonar aguda¹³. Entretanto, não existe um consenso na literatura se existe redução de mortalidade em pacientes com COVID-19 em ventilação mecânica ou espontânea se forem expostos à PP, ainda que precocemente. Outro ponto é – melhorar a oxigenação com a mudança da posição pode não promover desfechos clínicos significativos – como a necessidade à ventilação mecânica invasiva¹⁴.

3.4 Técnica da posição prona

3.4.1 Indicações e contraindicações

A principal indicação do uso da PP é em pacientes com SDRA, apesar dos efeitos benéficos em outras patologias. A indicação da PP pode ter objetivos diferentes. Um objetivo pode ser visando o aumento da oxigenação arterial e o outro pode ser visando diminuir uma lesão pulmonar já instalada, nesse caso, devendo esta ser manejada o mais rápido possível³.

As principais contraindicações absolutas da PP são casos de arritmias graves, fraturas pélvicas, queimaduras ou ferimentos em face e fraturas vertebrais instáveis. Como contraindicações relativas são descritos os edemas, lesões por pressão, eventos cardíacos, pneumotórax, trombose venosa profunda, hemorragia conjuntival, dentre outras¹⁵.

3.4.2 Procedimento

Para realização do posicionamento do paciente na PP são necessárias, ao menos, quatro pessoas. Uma na cabeceira para se atentar ao posicionamento do tubo e possíveis aspirações da cânula. Outra encarregada de cuidar dos cateteres, tubos de

drenagem e eletrodos e as outras duas responsáveis pela manobra em si. Deve-se colocar o paciente em decúbito lateral primeiramente e depois na PP propriamente dita. Alguns cuidados devem ser tomados antes da realização do procedimento como a verificação da posição do tubo endotraqueal, se está fixado corretamente, a alimentação deve ser suspensa e de preferência, o paciente deve estar sem resíduos alimentares no estômago. Após a realização do procedimento, deve-se mudar a posição da cabeça a cada duas a quatro horas³.

Apesar das vantagens da PP, existem possíveis complicações em seu manejo para o paciente. Algumas complicações graves podem ocorrer, apesar da baixa incidência, como extubação acidental, hipotensão severa e arritmias⁴. Outras complicações menos graves são mais comuns como edema facial e ulcerações cutâneas. O edema facial é o mais comum e ocorre em, praticamente, 100% dos pacientes submetidos à PP. No entanto, o edema é revertido ao retornar o paciente à PS³. Ulcerações cutâneas também podem ocorrer, principalmente nas regiões do queixo, orelhas, tórax, cristas ilíacas e joelhos. Elas dependem do tempo e da idade do paciente, mas raramente precisam de tratamento tópico como tratamento³.

Podem ocorrer problemas na alimentação enteral com ocorrência de vômitos, refluxo, resíduo gástrico, mas que são resolvidos reduzindo o volume da dieta e/ou com a utilização do Trendelenburg reverso³. Outra complicação é a necessidade de uma maior sedação nos pacientes, o que é um fator preocupante, pois pode aumentar as paresias neuromusculares, que ocorrem frequentemente em pacientes internados nas unidades de terapia intensiva³.

O uso prolongado da PP aumenta o risco de complicações como trombozes, atelectasias e pneumonia¹⁶. Além de tudo isso, existe o risco de saída de eletrodos de monitorização, dobras em tubos de ventilação e injúrias frontais e dorsais ao paciente. Porém, é uma manobra viável, de baixo custo e que, seguindo os protocolos e com equipe profissional treinada, pode consistentemente melhorar a oxigenação em 70% a 80% dos pacientes com SDRA⁸.

4 METODOLOGIA

Esta revisão sistemática foi realizada de acordo com os critérios estabelecidos pelo *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)*³⁹. O protocolo da revisão foi registrado na plataforma PROSPERO (PROSPERO ID CRD42021293089).

4.1 Critérios de elegibilidade

Foram incluídos ensaios clínicos controlados e randomizados que avaliaram a eficácia da PP comparada a PS em pacientes hospitalizados (com idade ≥ 18 anos e impacto na oxigenação e/ou SDRA) e de ambos os sexos. Os desfechos selecionados são: Mortalidade, taxa de intubação e tempo de estadia em UTI.

Foram incluídos apenas estudos originais sem restrição de idioma ou ano de publicação. Foram excluídos estudos observacionais, revisões da literatura, teses e dissertações, estudos em duplicata e estudos que só tinham disponíveis seus resumos apresentados em congressos.

4.2 Fontes de dados e pesquisa

A busca de artigos foi realizada nas bases de dados PubMed, Cochrane Library, Physiotherapy Evidence Database (PEDro), ScienceDirect, Biblioteca Virtual e Saúde (BVS) e EMBASE entre os meses de janeiro e junho de 2021.

4.3 Estratégia de busca

As palavras-chave utilizadas foram descritas a partir dos termos de busca Medical Subject Headings (MeSH), Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e Embase subject headings (EMTREE). Os descritores pesquisados, seguindo a estratégia PICOS foram:

P: ("Hospitalization"[Mesh]) OR (Intensive care)

I: ("Prone position"[Mesh]) OR (Position, Prone) OR (Positions, Prone) OR (Prone Positions).

C: ("Supine Position"[Mesh]) OR (Position, Supine) OR (Positions, Supine) OR (Supine Positions) OR (Dorsal Position) OR (Dorsal Positions) OR (Position, Dorsal) OR (Positions, Dorsal).

O: ("Blood Gas Monitoring, Transcutaneous"[Mesh]) OR (Transcutaneous Blood Gas Monitoring) OR (Cutaneous Oximetry) OR (Cutaneous Oximetries) OR (Oximetries, Cutaneous) OR (Oximetry, Cutaneous) OR (Oximetry, Transcutaneous) OR (Oximetries, Transcutaneous) OR (Transcutaneous Oximetries) OR (Transcutaneous Oximetry) OR (Oxygen Partial Pressure Determination, Transcutaneous) OR (Transcutaneous Capnometry) OR (Capnometries, Transcutaneous) OR (Capnometry, Transcutaneous) OR (Transcutaneous Capnometries) OR (Carbon Dioxide Partial Pressure Determination, Transcutaneous) OR (PtcO2) OR (TcPCO2) OR ("Hospital mortality"[Mesh]) OR (Mortality, In-Hospital) OR (In-Hospital Mortalities) OR (Mortalities, In-Hospital) OR (In-Hospital Mortality) OR (Mortality, Hospital) OR (Mortalities, Hospital) OR (Mortalities, In-house) OR (In-house Mortalities) OR (In-house Mortality) OR (Mortalities, In house) OR (Mortality, In-house) OR (Mortality, Inhospital) OR (Hospital Mortalities) OR (In Hospital Mortalities) OR (Inhospital Mortalities) OR (Mortalities, Inhospital) OR (In Hospital Mortality) OR (Hospital Mortalities, In) OR (Hospital Mortality, In) OR (Mortalities, In Hospital) OR (Mortality, In Hospital) OR (Inhospital Mortality) OR ("Lenght of stay"[Mesh]) OR (Stay Length) OR (Stay Lengths) OR (Hospital Stay) OR (Hospital Stays) OR (Stay, Hospital) OR (Stays, Hospital) OR ("Respiration, artificial"[Mesh]) OR (Artificial Respiration) OR (Artificial Respirations) OR (Respirations, Artificial) OR (Ventilation, Mechanical) OR (Mechanical Ventilations) OR (Ventilations, Mechanical) OR (Mechanical Ventilation).

S: ("Clinical trial"[Mesh]) OR (Intervention Study) OR (Clinical Trial as Topic) OR (Controlled Clinical Trial) OR (Adaptive Clinical Trials as Topic) OR (Clinical Trials, Phase I as Topic) OR (Clinical Trials, Phase II as Topic) OR (Clinical Trials, Phase III as Topic) OR (Clinical Trials, Phase IV as Topic) OR (Controlled Clinical Trials as Topic +) OR (Single-Case Studies as Topic).

4.4 Processo de seleção

Dois revisores experientes (IGNA e MGN) realizaram a busca e a seleção inicial para identificar os títulos e resumos dos estudos potencialmente relevantes. Cada resumo foi avaliado pelos dois revisores de forma independente. Se ao menos um revisor considerou uma referência elegível, o artigo foi obtido na íntegra. De forma independente, os dois autores analisaram os artigos para selecionar os que seriam incluídos na revisão. Em caso de discordância, a decisão foi realizada por consenso dos autores. Foi realizado, também, um rastreamento manual de citações nos artigos selecionados.

4.5 Avaliação da qualidade metodológica

Foi utilizada a escala de avaliação de risco de viés pela ferramenta *Cochrane ROB 2.0*³¹ – ferramenta recomendada para analisar risco de viés nos estudos randomizados incluídos em revisões da *Cochrane*. A ferramenta julga o risco de viés baseado em respostas a perguntas que podem ser do tipo baixo ou alto risco de viés ou podem ser expressas como “algumas preocupações”. A proposta de julgamento do risco de viés em todos os domínios é gerada através de um algoritmo. Adicionalmente, foi utilizado a escala para a avaliação de força de recomendação e nível de evidência *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation GRADE*³². Nessa escala, a qualidade da evidência é classificada em quatro níveis: alto, moderado, baixo ou muito baixo. O nível de evidência representa a confiança na informação utilizada e a força de recomendação expressa a ênfase para que seja adotada ou rejeitada uma determinada conduta.

4.6 Avaliação estatística

A metanálise foi realizada considerando a similaridade entre estudos quanto à intervenção utilizada. Estimativas de efeito combinados foram expressos como a diferença da média entre os grupos e risco relativo. A heterogeneidade estatística

entre os estudos foi avaliada usando-se o teste Q de Cochran e teste de inconsistência I², em que valores acima de 25 e 50% foram considerados indicativos de heterogeneidade moderada e alta, respectivamente. Modelos de efeito fixo ou randomizado foram escolhidos com base na heterogeneidade. Os cálculos foram realizados usando-se um modelo de efeito fixo, quando em condição de baixa heterogeneidade. Um valor α de 0,05 foi considerado significativo. A análise foi realizada utilizando-se o Review Manager versão 5.4 (Cochrane Collaboration). Análise de subgrupo foi realizada para os desfechos dos pacientes intubados e dos não intubados.

5 RESULTADOS

5.1 Seleção dos estudos

Inicialmente foi identificado um total de 3622 artigos na busca realizada através das bases de dados no período de 01/2022 até 06/2022, em que 1318 foram encontrados no MEDLINE/PubMed, 418 na Cochrane Library, 337 na BVS, 1013 na Science Direct, 509 na EMBASE e 27 na PEDro. Além disso, foram identificados 16 estudos através de outros meios, como busca por citações, o que resultou em um total de 3638 artigos encontrados. Desses, 3228 foram excluídos após a leitura do título e 371 foram excluídos por se tratar de duplicatas, de modo que o restante foi analisado através da leitura do título e resumo. Nesse processo, foram escolhidos 39 estudos para análise segundo critérios de elegibilidade com a leitura na íntegra dos estudos, de modo que foram excluídos 23 estudos, dos quais 10 eram estudos observacionais, 6 não apresentavam grupo controle, 2 não apresentavam nenhum desfecho de interesse, 1 era ensaio clínico em crianças e 4 eram estudos de revisão. Assim, chegamos a um total de 16 estudos que atenderam aos critérios de elegibilidade e foram incluídos na revisão (Figura 1).

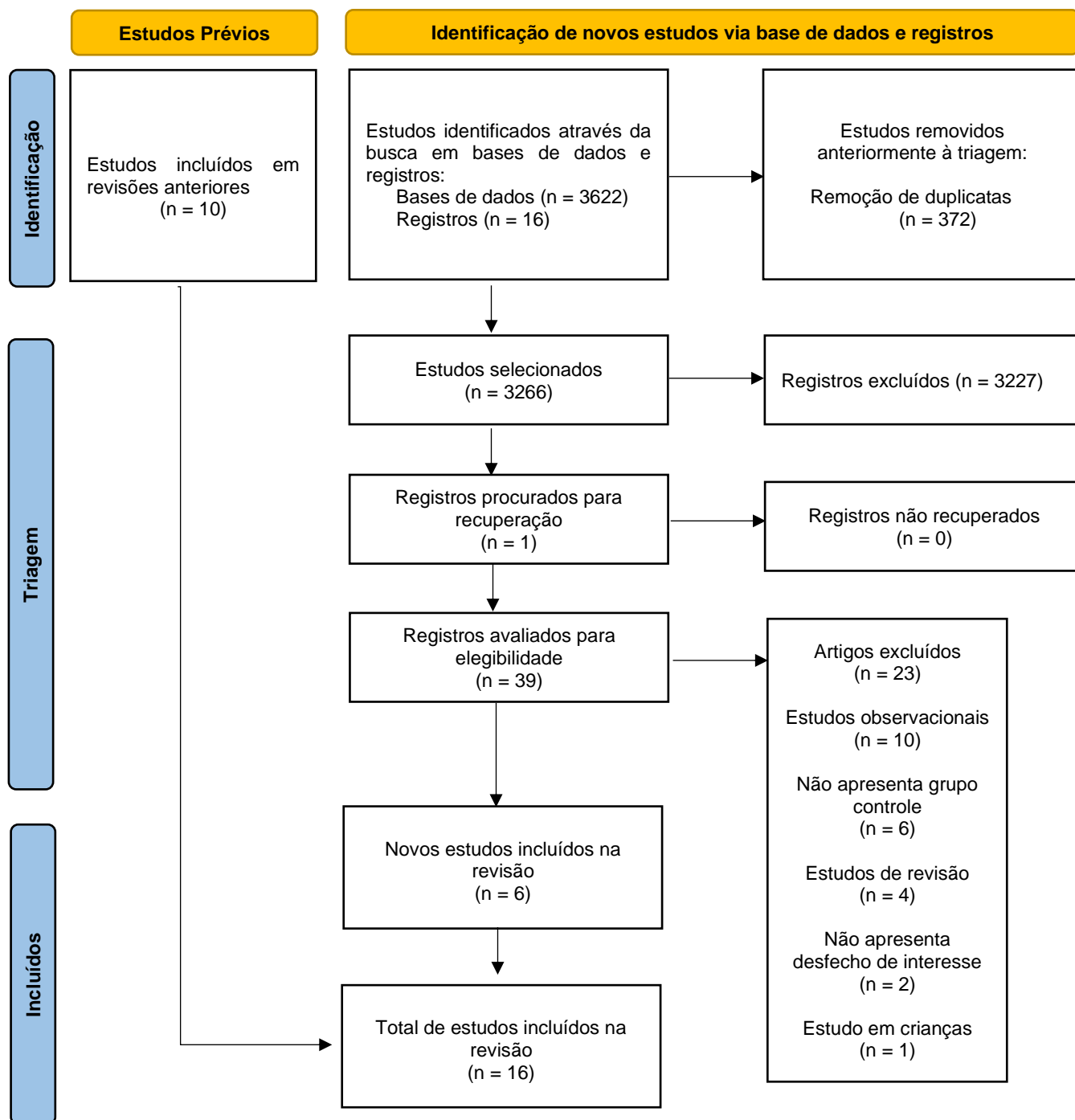


Figura 1 – Fluxograma do processo de seleção dos estudos
Fonte: autoria própria.

5.2 Características dos estudos incluídos

Os 16 estudos incluídos são ensaios clínicos randomizados cujo objetivo é avaliar alguns desfechos comparando o grupo PP e o grupo controle (PS). Os desfechos

analisados foram mortalidade, taxa de intubação, tempo de estadia em UTI, tempo de ventilação mecânica, PaO₂/FiO₂, SatO₂/FiO₂, conforme descrito na Tabela 1. Os 16 estudos foram publicados no período de 1997 a 2022 e o tamanho da amostra analisada variou de 27 a 1121, totalizando uma soma de 4547 indivíduos analisados. A média de idade apresentada pelos estudos variou de 54 a 65 anos, com uma média de 59,7 anos. Os participantes dos estudos selecionados eram em sua maioria portadores de infecção por COVID-19, síndrome do desconforto respiratório agudo, injúria pulmonar aguda e diversas outras comorbidades, mas que possuíam hipoxemia e que estavam em ventilação espontânea ou intubados em ventilação mecânica. O protocolo utilizado em cada estudo para fazer a pronação dos pacientes e como foi feita está descrito na Tabela 2.

Tabela 1. Características dos estudos incluídos.

| Estudo | Diagnóstico | Pacientes | | Grupo de intervenção | | Desfechos | Resultados |
|---|---|---------------------------------------|-------|----------------------|----------------------|--|---|
| | | N analisado, idade média, gênero | VE/VM | Controle | Tempo médio em PP | | |
| 1 Alhazzani ¹⁸ <i>et al</i> 2022 | Pacientes com COVID-19 e que requeriam pelo menos 40% de oxigênio via cânula nasal de baixo ou alto fluxo. | 400 analisados, 57,6 anos, 283 homens | VE | PS | 4,8h/dia | Intubação em 30 dias, mortalidade em 60 dias, dias livre de VM ou VNI em 30 dias | PP comparada a PS não reduziu significativamente o número de intubações em 30 dias. Assim como não houve redução significativa de mortalidade em 60 dias e da VM ou VNI em 30 dias. |
| 2 Beuret ¹⁹ <i>et al</i> 2002 | Pacientes que necessitavam de VM por estarem em coma com Glasgow \leq 9. | 51 analisados, 55 anos, 36 homens | VM | PS | 23,9h Tempo total | Mortalidade em 28 dias, duração de VM e duração em UTI. | Os desfechos analisados não tiveram diferenças significativas entre os grupos. |
| 3 Ehrmann ²⁰ <i>et al</i> 2021 | Pacientes com COVID-19 com hipoxemia que requeriam cânula nasal de alto fluxo. | 1121 analisados, 61 anos, 746 homens | VE | PS | 5h/dia | Falha no tratamento: intubação ou mortalidade, tempo de estadia hospitalar, tempo até intubação. | A incidência de intubação no grupo intervenção foi menor comparada ao grupo controle, mas não houve diferença de mortalidade entre os grupos. Não houve diferença de tempo de estadia hospitalar entre os grupos e tempo até intubação. |
| 4 Estrada ²¹ <i>et al</i> 2022 | Pacientes com falha respiratória aguda hipoxêmica secundária a COVID-19 que necessitavam de cânula nasal de alto fluxo. | 430 analisados, 58,4 anos, 258 homens | VE | PS | 9,4h/dia | Intubação em 28 dias, mortalidade em 28 dias | O número de intubações no grupo PP foi significativamente menor comparado ao grupo PS, já a mortalidade se mostrou similar entre os grupos. |

Tabela 1. Características dos estudos incluídos (continuação).

| Estudo | Diagnóstico | Pacientes | | Grupo de intervenção | | Desfechos | Resultados |
|---|--|---------------------------------------|-------|----------------------|-------------------|--|--|
| | | N analisado, idade média, gênero | VE/VM | Controle | Tempo médio em PP | | |
| 5 Fernandez ²² <i>et al</i> 2008 | Pacientes com Síndrome do desconforto respiratório agudo | 40 analisados, 54 anos, 25 homens | VM | PS | 20h/dia | Mortalidade em 60 dias, tempo de estadia em UTI, dias em VM, PaO ₂ /FiO ₂ | Não houve diferença significativa na mortalidade em 60 dias, no tempo de estadia em UTI e dias de VM. A PaO ₂ /FiO ₂ demonstrou um aparente aumento com 6h de PP e apresentou um resultado significativo no dia 3 da intervenção. |
| 6 Fralick ¹⁷ <i>et al</i> 2022 | Pacientes com COVID-19 ou com clínica altamente sugestiva de COVID-19 e que requeriam de oxigênio suplementar com FiO ₂ > 50% | 248 analisados, 56,7 anos, 159 homens | VE | PS | 6h/dia | Mortalidade hospitalar, ventilação mecânica, SatO ₂ /FiO ₂ | O risco de morte e VM foi similar entre os grupos. A mudança na razão de SatO ₂ /FiO ₂ também foi similar entre os grupos depois de 72h de intervenção. |
| 7 Gattinoni ²³ <i>et al</i> 2001 | Pacientes com injúria pulmonar aguda ou síndrome do desconforto respiratório agudo | 304 analisados, 58 anos, 214 homens | VM | PS | Mínimo de 6h/dia | Mortalidade em 10 dias (após tempo de intervenção), mortalidade em 6 meses após randomização, PaO ₂ /FiO ₂ | Não houve diferença significativa na mortalidade em 10 dias após período de intervenção entre os grupos e na mortalidade em 6 meses. Houve diferença significativa na PaO ₂ /FiO ₂ do grupo em PP, assim como aumentos significativos da PaO ₂ e diminuição da FiO ₂ . |

Tabela 1. Características dos estudos incluídos (continuação).

| Estudo | Diagnóstico | Pacientes | | Grupo de intervenção | | Desfechos | Resultados | |
|--------|---|--|---|----------------------|-------------------|----------------|--|--|
| | | N analisado, idade média, gênero | VE/VM | Controle | Tempo médio em PP | | | |
| 8 | Guerin ⁵ <i>et al</i> 2004 | Pacientes com diferentes comorbidades, mas que atendiam aos critérios: em VM (intubados), PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 300 | 791 analisados, 62 anos, 593 homens | VM | PS | 8h/dia | Mortalidade em 28 dias, mortalidade em 90 dias, tempo em VM, oxigenação | Não houve diferenças significativas entre os desfechos de mortalidade e tempo de VM, mas a PaO ₂ /FiO ₂ foi significativamente maior no grupo intervenção durante 28 dias. |
| 9 | Guerin ²⁴ <i>et al</i> 2013 | Pacientes com Síndrome do desconforto respiratório agudo grave | 466 analisados, 59 anos, 318 homens | VM | PS | 17h/por sessão | Mortalidade em 28 dias, mortalidade em 90 dias, tempo de estadia em UTI, sucesso em extubações, gases sanguíneos | Houve um decréscimo significativo na mortalidade em 28 e 90 dias no grupo intervenção. O sucesso nas extubações foi estatisticamente significativo no grupo em PP. PaO ₂ /FiO ₂ foi significativamente maior no grupo em PP. |
| 10 | Jayakumar ²⁵ <i>et al</i> 2021 | Pacientes com hipoxemia secundária a infecção por COVID-19 que requeriam 4L/min ou mais de oxigênio | 60 analisados, 57 anos (PS) e 54 anos (PP), 50 homens | VE | PS | 2h/dia | Mortalidade hospitalar, tempos de estadia em UTI | Não houve diferenças significativas dos desfechos entre os grupos. |

Tabela 1. Características dos estudos incluídos (continuação).

| Estudo | Diagnóstico | Pacientes | | Grupo de intervenção | | Desfechos | Resultados |
|--|--|------------------------------------|-------|----------------------|-------------------|--|---|
| | | N analisado, idade média, gênero | VE/VM | Controle | Tempo médio em PP | | |
| 11 Kharat ²⁶ et al/2021 | Pacientes com pneumonia secundária a infecção por COVID-19 | 27 analisados, 58 anos, 17 homens | VE | PS | 295 min/dia | Necessidade de cânula nasal, SpO2/FiO2 | Houve um decréscimo no fluxo de oxigênio no grupo intervenção, porém sem relevância significativa. A necessidade da cânula nasal foi similar entre os grupos. A relação SpO2/FiO2 foi maior em PP, mas sem relevância estatisticamente significativa. |
| 12 Mancebo ²⁷ et al/2006 | Pacientes com Síndrome do desconforto respiratório agudo | 136 analisados, 54 anos, 86 homens | VM | PS | 17h/dia | Mortalidade em UTI, mortalidade hospitalar, tempo de estadia em UTI | Houve um menor número de mortes em UTI no grupo em PP, mas sem relevância estatística. O tempo de estadia em UTI e mortalidade hospitalar foi similar entre os grupos |
| 13 Rosén ²⁸ et al/2021 PROFLO | Pacientes infectados com COVID-19 | 75 analisados, 65 anos, 55 homens | VE | PS | ≥16h/dia | Intubação em 30 dias, mortalidade em 30 dias, dias livre de ventilação, tempo de estadia | A taxa de intubação foi similar entre os grupos. Não houve diferenças significantes entre os grupos nos quesitos mortalidade, dias livre de ventilação e tempo de estadia. |

Tabela 1. Características dos estudos incluídos (continuação).

| Estudo | Diagnóstico | Pacientes | | Grupo de intervenção | | Desfechos | Resultados |
|--|---|-------------------------------------|-------|----------------------|-------------------|--|---|
| | | N analisado, idade média, gênero | VE/VM | Controle | Tempo médio em PP | | |
| 14 Taccone ²⁹ et al 2009 | Pacientes com Síndrome do desconforto respiratório agudo | 342 analisados, 60 anos, 244 homens | VM | PS | ≥20h/dia | Mortalidade em 28 dias, mortalidade em 6 meses, mortalidade em UTI | As mortalidades em 28 dias e 6 meses foram similares entre os grupos, apesar maiores complicações no grupo intervenção. A mortalidade em UTI foi menor no grupo PP, mas sem relevância estatística. |
| 15 Voggenreiter ³⁰ et al 2005 | Pacientes elegíveis que preenchiam critérios para injúria pulmonar ou síndrome do desconforto respiratório agudo. | 40 analisados, 41 anos, 33 homens | VM | PS | 11h/dia | Mortalidade, tempo de VM | A mortalidade foi similar entre os grupos. O tempo de VM foi menor no grupo PP, mas sem relevância estatística. |
| 16 Leal ³³ et al 1997 | Pacientes diagnosticados com síndrome do desconforto respiratório agudo. | 16 analisados | NI | NI | NI | NI | NI |

Legenda: VE = Ventilação espontânea; VM = ventilação mecânica; VNI – ventilação não-invasiva; PS = posição supina; PP = posição prona; SatO2 = saturação de oxigênio; FiO2 = fração inspirada de oxigênio; NI = Não informado.

Tabela 2. Características da intervenção – Posição Prona

| N | Estudo, ano | VE/VM | Modo de Oxigenação | Duração alvo/dia em PP (horas) | Média diária em PP (horas) | Média de dias em PP (dias) | Duração (semanas) | Complicações associadas |
|---|---|-------|--|---|---------------------------------|----------------------------|-------------------|--|
| 1 | Alhazzani <i>et al</i> ¹⁸ , 2022 | VE | Alto fluxo Baixo fluxo VNI | 8 a 10h com 2 a 3 intervalos de 1 a 2h | 4.8 h/d (IQR, 1.8 a 8.0 h/d) | 3 (IQR 1 a 5) | NI | Nenhum evento adverso sério foi reportado, entretanto, 26 eventos ocorreram em 21 pacientes em PP. A maioria dos eventos foram dores e desconforto musculoesquelético (6,34%), dessaturação (0,98%) e remoção de acesso em 1 paciente. |
| 2 | Beuret <i>et al</i> ¹⁹ , 2002 | VM | Ventilação mecânica em modo pressão controlada ou pressão de suporte. Volume corrente inicial de 10 mL/kg predito. | 4h | 23,9h (tempo total de PP) | NI | NI | Não houve complicações sérias relacionadas à posição prona. Casos de úlceras por pressão foram similares entre os grupos. |

Tabela 2. Características da intervenção – Posição Prona (continuação)

| N | Estudo, ano | VE/VM | Modo de Oxigenação | Duração alvo/dia em PP (horas) | Média diária em PP (horas) | Média de dias em PP (dias) | Duração (semanas) | Complicações associadas |
|---|---|-------|---|--------------------------------|----------------------------|----------------------------|-------------------|--|
| 3 | Ehrmann <i>et al</i> ²⁰ , 2021 | VE | Cânula nasal de alto fluxo ou VNI | NI | 5h/dia (IQR 1,6 a 8,8) | NI | NI | A incidência de eventos adversos foi baixa e similar entre os grupos. |
| 4 | Estrada <i>et al</i> ²¹ , 2022 | VE | Cânula nasal de alto fluxo | NI | 9,4h/d (IQR 5,6- 12,9) | 6 | 0,85 | Casos de úlceras por pressão, vômitos, dores em região dorsal foram similares em ambos os grupos |
| 5 | Fernandez <i>et al</i> ²² , 2008 | VM | Ventilação mecânica com volume corrente de 6-8mL/kg | 20h | 20horas | NI | NI | Extubação não planejada (5%) e pneumonia associada à ventilação mecânica (14%), mas com similaridade entre os grupos |

Tabela 2. Características da intervenção – Posição Prona (continuação)

| N | Estudo, ano | VE/VM | Modo de Oxigenação | Duração alvo/dia em PP (horas) | Média diária em PP (horas) | Média de dias em PP (dias) | Duração (semanas) | Complicações associadas |
|---|--|-------|--|---------------------------------|--|----------------------------|-------------------|---|
| 6 | Fralick <i>et al</i> ¹⁷ , 2022 | VE | Cateter ou máscara de oxigênio ou cânula nasal de alto fluxo | 4 sessões de 2 horas pelo menos | 6h (1,5-12,8) nas primeiras 72h e 2,5h após as 72h | 7 | 1 | Pneumonia por aspiração (2%), tromboembolismo venoso (2%) similar entre os grupos. |
| 7 | Gattinoni <i>et al</i> ³ , 2001 | VM | Ventilação mecânica | Mínimo de 6h | 7h ± 1,8h | 10 | 1,5 | O número de feridas por pressão foi similar entre os grupos, mas o agravamento das feridas já existentes, foi pior nos pacientes em PP. |

Tabela 2. Características da intervenção – Posição Prona (continuação)

| N | Estudo, ano | VE/VM | Modo de Oxigenação | Duração alvo/dia em PP (horas) | Média diária em PP (horas) | Média de dias em PP (dias) | Duração (semanas) | Complicações associadas |
|---|---|-------|--|--------------------------------|----------------------------|----------------------------|-------------------|---|
| 8 | Guerin <i>et al</i> ⁵ , 2004 | VM | Ventilação mecânica – pacientes elegíveis com PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 300mmHg | Mínimo de 8h | 8h(IQR 7,7-9,8) | 4 (IQR 2-6) | 1/2 | Intubações seletivas e obstruções endotraqueais foram significativamente maiores no grupo intervenção |
| 9 | Guerin <i>et al</i> ⁴ , 2013 | VM | Ventilação mecânica – pacientes elegíveis com PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 150mmHg | Mínimo de 16h | 17h ±3h/sessão | NI | NI | Um total de 31 paradas cardíacas ocorreram no grupo controle e 16 no grupo controle (p = 0,02). Não houve diferenças significativas entre os grupos em relação a outros efeitos adversos. |

Tabela 2. Características da intervenção – Posição Prona (continuação)

| N | Estudo, ano | VE/VM | Modo de Oxigenação | Duração alvo/dia em PP (horas) | Média diária em PP (horas) | Média de dias em PP (dias) | Duração (semanas) | Complicações associadas |
|----|--|-------|--|--------------------------------|---|----------------------------|-------------------|--|
| 10 | Jayakumar <i>et al</i> ⁵ , 2021 | VE | Cânula nasal, máscara facial, máscara não reinalante, cateter nasal de alto fluxo e VNI com mínimo de 4L/min para manter SatO ₂ ≥ 92% | Mínimo de 6h | 43% do grupo controle permaneceu pelo menos 6h/dia. Média do grupo foi de 2h/sessão | 7 | 1 | Não houve eventos adversos |
| 11 | Kharat <i>et al</i> ⁶ , 2021 | VE | Oxigênio terapia com cânula nasal de baixo fluxo de 1-6 L/min para manter SatO ₂ ≥ 92% | Máximo de 12h | 4,9h ± 3,6h | 7-10 | 2/4 | Um paciente do grupo intervenção foi admitido em UTI e 50% do mesmo grupo, queixaram de desconforto da posição. Sem demais eventos adversos. |
| 12 | Mancebo <i>et al</i> ⁷ , 2006 | VM | Ventilação mecânica Vt máximo = 10 mL/kg e Pressão de platô = 35 cmH ₂ O | 20h contínuas | 17h | 10 | 1,5 | Um total de 28 complicações foram reportadas e, a maioria, foi rapidamente revertida. |

Tabela 2. Características da intervenção – Posição Prona (continuação)

| N | Estudo, ano | VE/VM | Modo de Oxigenação | Duração alvo/dia em PP (horas) | Média diária em PP (horas) | Média de dias em PP (dias) | Duração (semanas) | Complicações associadas |
|----|---|-------|---|--------------------------------|----------------------------------|----------------------------|-------------------|---|
| 13 | Rosén <i>et al</i> ⁸ , 2021 PROFLO | VE | Cânula nasal de alto fluxo ou VNI | 16h | 9h (IQR 4,4-10,6h) | NI | NI | 6% dos pacientes em intervenção tiveram feridas de pressão comparado a 23% no grupo controle. Ocorreram 3 infartos cardíacos (1 no grupo controle e 2 no grupo intervenção) |
| 14 | Taccone <i>et al</i> ⁹ , 2009 | VM | Ventilação mecânica – pacientes elegíveis se PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 200 mmHg e PEEP entre 5-10 cmH ₂ O | 20h | Média de 8,4 sessões de 18h cada | NI | NI | A incidência de complicações (necessidade de aumento de sedação, paralisia muscular, instabilidade hemodinâmica, retirada de dispositivos) foi significativamente maior no grupo intervenção. |

Tabela 2. Características da intervenção – Posição Prona (continuação)

| N | Estudo, ano | VE/VM | Modo de Oxigenação | Duração alvo/dia em PP (horas) | Média diária em PP (horas) | Média de dias em PP (dias) | Duração (semanas) | Complicações associadas |
|----|--|-------|---|--------------------------------|----------------------------|----------------------------|-------------------|--|
| 15 | Voggenreiter <i>et al</i> ³⁰ , 2005 | VM | Ventilação mecânica mantendo PP até PaO ₂ :FiO ₂ se manter acima de 300 por um período de 48h | Mínimo de 8h e máximo de 23h | 11h | NI | NI | Úlceras de pressão e lesões de pele foi observado em 19 dos 21 pacientes em PP e 12 dos 19 em PS. Edema em cabeça e pescoço ocorreu em 6/21 em PP e 11/19 em PS. |
| 16 | Leal <i>et al</i> ³³ , 1997 | NI | NI | NI | NI | NI | NI | NI |

Legenda: VE = ventilação espontânea; VM = ventilação mecânica; PP = posição prona; PaO₂ = pressão parcial de oxigênio; FiO₂ = fração inspirada de oxigênio; NI = não-informado; IQR = intervalo interquartil;

5.3 Risco de vieses nos estudos

A análise do risco de viés dos estudos foi realizada utilizando a escala *Risk of bias* (RoB2)³¹, instrumento fornecido pela *Cochrane Collaboration*. O resultado da análise pode ser visto nas Figuras 2, 3 e 4, ao lado da apresentação das metanálises de mortalidade, intubação e tempo em UTI.

A análise foi realizada separadamente para cada um dos desfechos de interesse. Contudo, por se tratar de desfechos duros (mortalidade e intubação) e de características semelhantes nos estudos quanto a sua objetividade de avaliação, o risco de viés acabou convergindo nos quatro primeiros domínios.

Dos 16 estudos incluídos, 15 eram randomizados e possuíam os grupos controle e intervenção com características semelhantes e 1 não possuía informações sobre a distribuição dos grupos estudados, pois somente seu resumo estava disponível³³. Além disso, o processo de randomização e alocação dos pacientes foi feita de forma sigilosa em todos os estudos, o que fez o domínio um ser classificado como baixo risco em 15 estudos. Quanto ao domínio dois, sobre o cegamento, apenas um estudo foi contemplado¹⁶ com indivíduos e analisadores dos dados cegados, porém, a equipe de saúde sabia da natureza do estudo, uma vez que seria impossível a implementação da intervenção sem o conhecimento dos profissionais atuantes. Apesar disso, os desfechos de interesse não seriam tão afetados por esse não-cegamento por se tratar de desfechos objetivos. Dois estudos^{19,33} não citaram protocolo de registro do ensaio clínico e não foi encontrado em busca ativa e outros quatro estudos apresentaram “*crossover*” de pacientes entre os grupos intervenção e controle^{1,22,25,27}, o que os classificou como alto risco de viés ou como “algumas preocupações” no domínio 2. Nos domínios 3 e 4, são analisados vieses para dados faltantes na análise e método utilizado para analisar o desfecho, respectivamente. Dessa forma, nenhum estudo apresentou dados faltantes acima de 2%, sendo, portanto, classificados como baixo risco de viés no domínio 3. No domínio 4, avaliamos que os métodos utilizados para análise dos desfechos foram adequados e não houve diferença de análise de desfecho entre os grupos, sendo classificados como baixo risco. No último domínio,

avaliamos os protocolos registrados previamente ao estudo e comparamos com o estudo em si para avaliar se houve diferenças de metodologias empregadas, o que elevaria o risco de viés do estudo. Quarenta por cento dos estudos foram avaliados como “algumas preocupações” pelo fato de não ter alcançado o tempo de intervenção em PP por dia adotado como foi descrito em protocolo, o que pode nos levar a crer que isso pode ter afetado um pouco nos desfechos^{16,18,20,22,27,28}. Um protocolo não foi publicado⁹ e um protocolo tinham poucas informações a respeito do ensaio²⁶. Um estudo³³ foi reportado como *abstract* com informação suplementar dada em apresentação de slides e, por esse motivo, foi classificado como alto risco de viés.

Desse modo, o resultado geral da análise de risco de viés mostrou que para mortalidade, cerca de 33% dos estudos selecionados apresentaram baixo risco de viés geral^{21,23,24,29,30}, 53% apresentaram risco incerto^{16,18,19,20,22,26,27,28} de viés e 13% apresentaram alto risco^{1,25,33}. Para o desfecho intubação, 40% apresentaram baixo risco de viés^{21,29} e 60% apresentaram risco incerto^{18,19,26} e para tempo em UTI, 75% apresentaram risco incerto^{19,22,27} e 25% apresentaram risco alto de viés²⁵.

5.4 Resultado individual dos estudos

Dos 16 estudos, apenas 1 não avaliou mortalidade²⁶. Cinco avaliaram intubação^{18,19,21,26,29} e 5 avaliaram tempo em UTI^{19,22,24,25,27}.

Os estudos mais atuais, publicados em 2022, são os de Alhazzani *et al.* (2022)¹⁸ e Estrada *et al.* (2022)²¹. O de Alhazzani avaliou 400 pacientes em ventilação espontânea em uso apenas de cânula nasal. Os desfechos analisados foram intubação endotraqueal e mortalidade. Até o dia 30 de estudo, 70 de 205 pacientes (34,1%) foram entubados em PP versus 79 de 195 pacientes (40,5%) em PS (*Hazard ratio* (HR), 0,81 [95% CI, 0,59 a 1,12], $p = 0,20$). Quanto à mortalidade, em 60 dias, 46 (22,4%) de 205 pacientes morreram no grupo PP e 46 (23,6%) de 195 pacientes morreram no grupo controle (HR, 0,93[95% CI, 0,62 a 1,40], $p = 0,72$). Assim, não houve diferenças significativas entre os grupos para ambos os desfechos.

No estudo de Estrada *et al.* (2022)²¹, 430 indivíduos foram avaliados e os desfechos de interesse foram mortalidade e intubação em pacientes em ventilação espontânea. O grupo em PP obteve um número de intubações significativamente menor comparado ao grupo controle (30% x 43%, *relative risk* [RR] 0,70; CI 95% 0,54-0,90, $p = 0,006$) e não obteve diferença significativa entre os grupos no desfecho mortalidade, onde 33% morreram no grupo intervenção e 37% no grupo controle [RR] 0,89; CI 95% 0,68-1,15, $p = 0,37$.

Em Beuret *et al.* (2002)¹⁹, foi avaliado mortalidade e dias em VM em 51 pacientes. Quanto a mortalidade, embora a PP tenha apresentado uma taxa menor de mortalidade quando comparada à PS (7 (28%) óbitos/25 pacientes X 12 (46,1%) óbitos/26 pacientes), o pequeno tamanho amostral não pode ser desprezado na análise desses dados. Quanto aos dias em VM, a média em dias foi de média (desvio padrão), 12,7(10) dias no grupo PP e 14,6(17,7) dias no grupo PS.

Ehrmann *et al.* (2021)²⁰ é o estudo com o maior número de indivíduos, 1121 pacientes em VE. O grupo controle com 557 pessoas e o grupo intervenção com 564 e o desfecho analisado foi a falha no tratamento: intubação ou mortalidade. Quanto à intubação, 185/564 (33%) em PP foram intubados e 223/557 (40%) do grupo controle. Quanto à mortalidade, 117/564 (21%) morreram no grupo PP e 132/557 (24%) morreram durante o período de observação do estudo [RR] 0,87(0,71-1,07).

Já em Fernandez *et al.* (2008)²² foram analisados 40 indivíduos, 19 no grupo controle e 21 no grupo PP e os desfechos de interesse foram mortalidade e tempo em UTI. A respeito da mortalidade, 10 (53%) do grupo controle morreram e 8 (38%) morreram no grupo PP ($p = 0,3$). O tempo de internação em UTI nos grupos controle e teste foram de $17,5 \pm$ (SD)16,1 dias e $14,7 \pm$ 9,7 dias, respectivamente, $p = 0,5$.

No estudo de Fralick *et al.* (2022)¹⁶, 248 pacientes com COVID-19 foram incluídos. Todos em VE, 122 em PS e 126 em PP e analisaram mortalidade hospitalar como desfecho de interesse. Ocorreram apenas 2 mortes no estudo, uma em cada grupo.

Em Gattinoni *et al.* (2001)²³, 304 pacientes em VM, 152 em PS e 152 em PP, todos com síndrome respiratória aguda. Os autores também avaliaram como desfecho, não havendo diferença entre os grupos (21,1% x 25%) (32 mortes PP x 38 mortes PS) [RR] 0,84 95% CI 0,56-1,27 p = 0,65.

Em Guerin *et al.* (2004)⁵, o desfecho analisado foi mortalidade. Para isso, 791 pacientes em VM foram separados em 378 em PS e 413 em PP. Todos os pacientes possuíam hipoxemia respiratória aguda. A taxa de mortalidade foi de 32,4% para o grupo PP e 31,5% para o grupo PS [RR] 0,97; CI 95%, 0,79-1,19, p = 0,77.

Em Guerin *et al.* (2013)²⁴, 466 pacientes em VM (229 em PS e 237 em PP) com SDRA severa foram analisados para o desfecho mortalidade e tempo em UTI. Para a mortalidade, 75/229 do grupo PS morreram comparado a 38/237 do grupo PP (p<0,001) *Hazard Ratio* [HR] 0,39 (95% CI 0,25-0,63), obtendo um resultado significativamente satisfatório para o desfecho. Quanto ao tempo de UTI, para os sobreviventes, o tempo de UTI foi de 26 ±27 dias no grupo PS e 24±22 no grupo PP com p = 0,05.

Já em Jayakumar *et al.* (2021)²⁵, 60 pacientes com falha respiratória hipoxêmica secundária a COVID-19 foram analisados para os desfechos mortalidade e tempo em UTI. A mortalidade foi de 10% no grupo PP e 6,7% no grupo controle. Já o tempo de UTI foi de 11,53 ± 6,92 dias no grupo PP e 9,97 ± 5,69 no grupo controle (p = 0,34). Assim, não houve diferenças significativas entre os grupos para os desfechos em questão.

Em Kharat *et al.* (2021)²⁶, 27 pacientes em ventilação espontânea com pneumonia secundária à COVID-19 foram avaliados para necessidade de cânula de oxigênio e a relação SatO₂/FiO₂ foi comparada. Houve um decréscimo no fluxo de oxigênio no grupo intervenção, porém sem relevância significativa. A necessidade da cânula nasal foi similar entre os grupos. A relação SpO₂/FiO₂ foi maior em PP, mas sem relevância estatisticamente significativa.

Em Mancebo *et al.* (2006)²⁷, 136 pacientes em VM com SDRA foram randomizados em 2 grupos: 60 para o grupo controle e 76 para o grupo PP. Os desfechos analisados foram mortalidade e tempo em UTI. A taxa de mortalidade foi 58% (35/60) no grupo controle. Embora o grupo PP tenha atingido uma taxa de 43% (33/76), não houve diferença entre os grupos, $p = 0,12$. O tempo de internação em UTI foi de $19,1 \pm 23,1$ dias no grupo controle e $20,5 \pm 18,2$ dias no grupo PP ($p = 0,70$), sendo similar entre os grupos.

Em Rosen *et al.* (2021)²⁸, 75 pacientes em VE em uso de cânula nasal de alto fluxo foram divididos (39 em PS e 36 em PP) e foi avaliado intubação e mortalidade como desfechos de interesse. Com 30 dias de estudo, 12 pacientes (33%) foram intubados no grupo controle e 12 pacientes (33%) no grupo intervenção (HR 1,01 (95% CI 0,46-2,21), $p = 0,99$). Três pacientes (8%) morreram no grupo controle e 6 (17%) no grupo intervenção (HR 2,29 (95% CI 0,57-9,14) $p = 0,30$). Assim, não se observou diferenças significativas dos desfechos entre os grupos.

Em Taccone *et al.* (2009)²⁹, 342 indivíduos com SDRA e em VM foram divididos em dois grupos: 174 pacientes no PS e 168 pacientes no grupo PP, sendo a taxa de mortalidade o desfecho analisado. Em 28 dias de acompanhamento, essa taxa foi similar entre os grupos (31.0% em PP X 32.8% em PS; [RR], 0,97; 95% CI, 0,84-1,13; $p = 0,72$).

Por fim, em Voggenreiter *et al.* (2005)³⁰, de 40 pacientes em VM com algum tipo de injúria pulmonar, 21 em PP e 19 em PS, foram avaliados para os desfechos mortalidade e tempo de VM. A mortalidade foi similar entre os grupos (5% em PP e 16% em PS, $p = 0,27$). O tempo de VM foi menor no grupo PP, mas sem relevância estatística (30 ± 17 dias em PP e 33 ± 23 dias em PS, $p = 0,48$).

5.5 GRADE: Qualidade da melhor evidência disponível

O GRADE³² é uma abordagem sistemática para classificar a certeza da evidência em revisões sistemáticas e outras sínteses de evidências. Assim, a qualidade da evidência usando a comparação GRADE foi moderada para os desfechos mortalidade em VM e intubação em VE. Para o desfecho mortalidade em VE, a qualidade da evidência foi classificada como baixa e para o desfecho tempo em UTI, foi classificada como muito baixa devido a inconsistência, risco de viés e um número de estudos reduzido (Tabela 3).

Tabela 3. GRADE: análise da qualidade da melhor evidência disponível

| Desfechos | Nº de participantes (estudos) | Risco relativo (95% IC) ou DM (95% IC) | Qualidade da evidência (GRADE) |
|--|----------------------------------|---|-----------------------------------|
| Mortalidade (Ventilação mecânica) | 1117 (9 studies) | RR 0.77 (0.62-0.96) | ⊕⊕⊕⊖ moderado 1 |
| Mortalidade (Ventilação espontânea) | 1113 (6 studies) | RR 0.91 (0.78-1.05) | ⊕⊕⊖⊖ baixo 1,2 |
| Tempo em UTI (Ventilação mecânica) | 227 (3 studies) | RR -0.90 (-5.72-3.92) | ⊕⊖⊖⊖ muito baixo 1,2,3 |
| Intubação (Ventilação espontânea) | 1147 (5 studies) | RR 0.81 (0.72-0.90) | ⊕⊕⊕⊖ moderado 1 |

Legenda: RR – risco relativo; IC – intervalo de confiança;

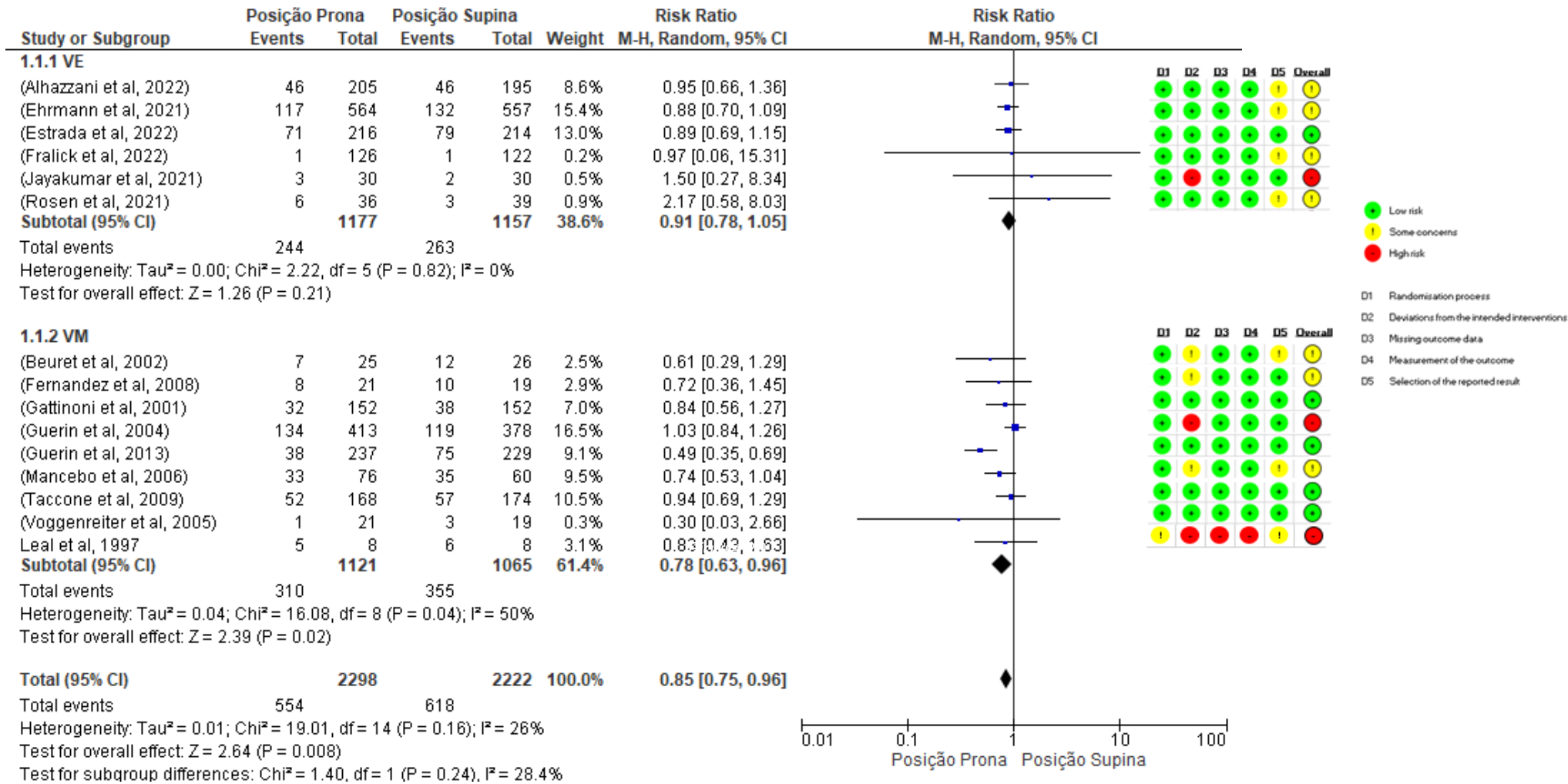
5.6 Síntese quantitativa

Dos 16 estudos incluídos nesta revisão, 15 avaliaram o desfecho mortalidade. Assim, quando combinados, a metanálise mostrou (Figura 2) uma redução média geral de 15% do risco de morte (RR 0,85, 95% IC: 0,75-0,96; N = 4520, p<0,05) com a PP em pacientes hospitalizados incluindo os pacientes em VM e VE em comparação com a posição usual (PS). A heterogeneidade dos estudos foi avaliada através do I², que nesta análise foi de 26%.

Além disso, foi feita uma análise de subgrupo para o desfecho mortalidade para avaliar as mortes entre os grupos em VM e VE (Figura 3). Observou-se uma redução

significativa de 22% do risco de morte com o uso da PP no grupo de pacientes em VM (RR 0,78, 95% IC:0,63-0,96; N = 2186, $p < 0,05$).

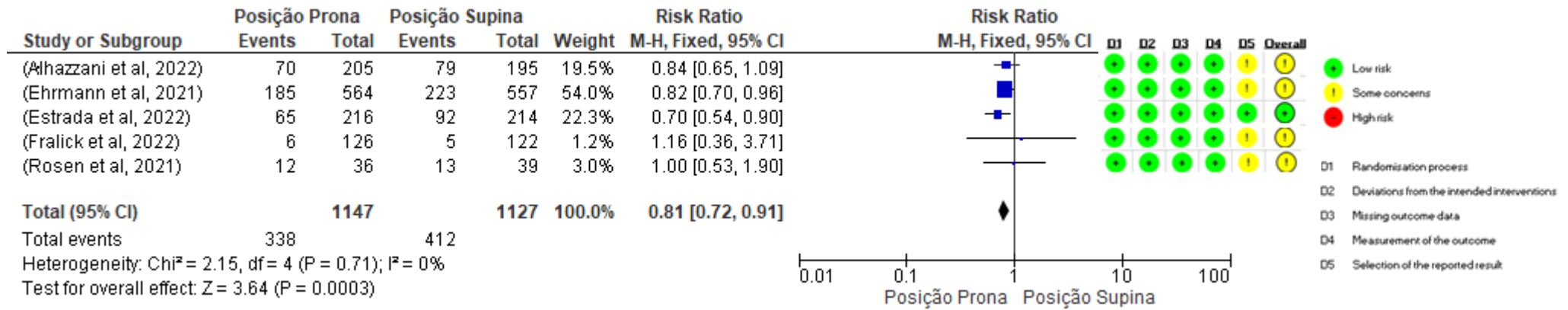
Figura 2. Mortalidade: posição prona versus posição supina – análise de subgrupo VE, VM



Fonte: software Review Manager 5.4.

Para o desfecho intubação, foi feita a análise com 5 estudos que mantinham os pacientes em ventilação espontânea. Dessa forma, a metanálise demonstrou que houve uma redução do risco de intubação em 19% aos pacientes que se submeteram à PP comparados aos pacientes em PS (RR 0,81, 95%IC [0,72-0,90], N = 2.274). O resultado por ser visto na Figura 3.

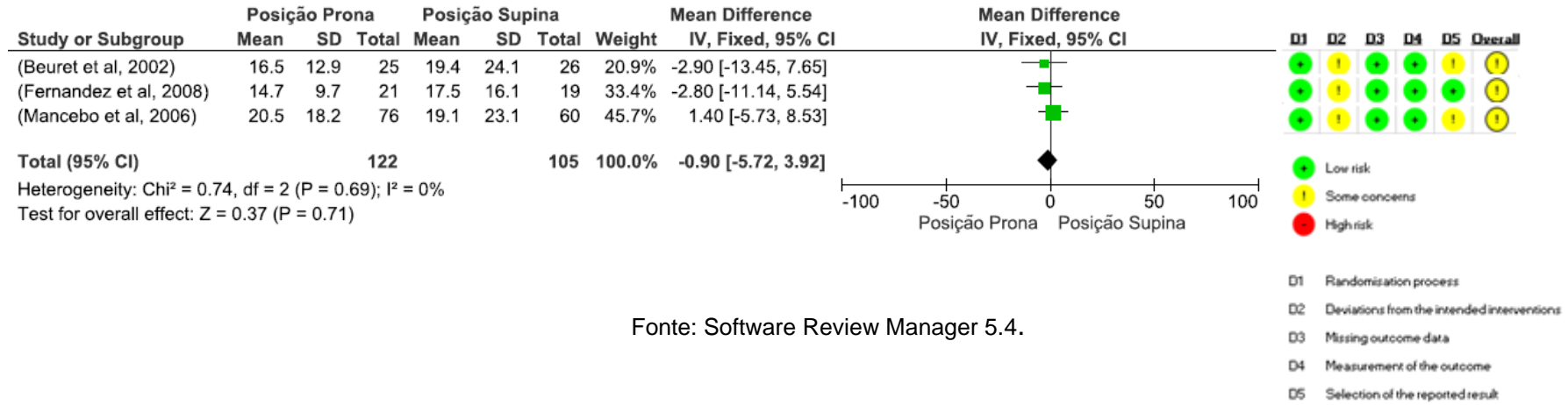
Figura 3. Intubação: posição prona *versus* posição supina



Fonte: Software Review Manager 5.4.

O terceiro desfecho principal é o tempo de estadia em UTI. Para análise do desfecho, apenas 3 estudos puderam ser incluídos na metanálise, uma vez que outros 4 não forneciam o tempo em UTI como média. A análise não demonstrou diferenças no tempo de estadia em UTI entre os grupos. O resultado pode ser visto na Figura 4.

Figura 4. Tempo em UTI: posição prona *versus* posição supina.



Fonte: Software Review Manager 5.4.

6 DISCUSSÃO

Essa revisão sistemática teve como principal objetivo comparar e analisar mudanças nos desfechos mortalidade, tempo de internação e taxa de intubação entre pacientes hospitalizados em posição prona e posição supina. A revisão foi baseada em ensaios clínicos randomizados com pacientes adultos em VM ou VE. Dos 16 estudos incluídos, a maioria fez análise de suas variáveis por intenção de tratar com intuito de preservar a distribuição aleatória e minimizar possíveis erros sistemáticos, a exceção de quatro estudos^{22,25,26,33}. A metanálise evidenciou uma redução geral do risco de morte de 15% nos pacientes pronados, quando comparados aos pacientes em PS. Na análise de subgrupo, observou-se uma redução de 22% do risco de morte aos pacientes que estavam sob VM. Quanto ao desfecho intubação, a metanálise demonstrou redução do risco de intubação em 19% aos pacientes pronados. Já no desfecho tempo de internação, não houve diferença entre os grupos.

Dos 15 estudos que analisaram mortalidade como desfecho, a maioria concluiu que não houve diferença significativa entre os grupos, exceto pelos estudos de Guerin *et al.* (2013)⁵ e Mancebo *et al.* (2006)²⁷. Ainda, é interessante notar que o estudo de Guerin *et al.* (2013)⁵ é um dos estudos mais relevantes na metanálise, pois sua relevância estatística é bastante favorável ao grupo PP, influenciando, com isso, a análise em favor do grupo PP na mortalidade geral. Uma possível explicação para essa relevância é o fato de que o estudo incluiu e começou o protocolo precocemente, logo após a randomização dos pacientes, o que pode ter beneficiado os pacientes em hipoxemia severa. Além disso, o autor já havia conduzido um ensaio clínico²⁴ envolvendo a posição prona. Logo, uma vez que não houve desvio de protocolo, a experiência anterior pode ter ajudado na condução e aplicação da metodologia do estudo.

Por sua vez, na análise de síntese quantitativa, percebe-se que não há diferença no desfecho mortalidade entre os grupos PS e PP quando os pacientes estão em VE. Porém, aos pacientes em VE, observou-se uma diferença na taxa de intubação. Isto é, percebe-se que, quando pronados precocemente, os pacientes em VE são menos

submetidos a intubações, o que pode ser visto claramente no estudo de Estrada *et al.* (2022)²¹ e Ehrmann *et al.* (2021)²⁰ na Figura 3.

É importante ressaltar que, apesar de ter sido observado uma diferença favorável ao grupo PP para os desfechos mortalidade e intubação no presente estudo, existem algumas diferenças que podem ter influenciado a metanálise. Uma delas, muito importante de ser ressaltada, é a diferença entre o suporte ventilatório entre os estudos (VM e VE) e diferenças de suporte dentro de um mesmo estudo. Pode-se verificar, por exemplo, diferenças no manejo do suporte ventilatório em estudos^{18,20,17,26} os quais os pacientes estavam em VE apenas, mas alguns recebiam ventilação sob cateter nasal, outros por cateter de alto fluxo ou VNI.

Embora o tempo de internação não tenha diferido entre os grupos, ressaltamos que apenas três estudos foram elegíveis para essa análise, uma vez que os outros estudos que avaliaram esta variável não apresentaram o intervalo de tempo em forma de média. Além disso, os três estudos incluídos apenas relatavam este desfecho em pacientes submetidos a VM, portanto, nada pode-se concluir a respeito do tempo de internação em relação aos pacientes que estavam em VE.

A revisão de Li *et al.*³⁴ (2022), que avaliou estudos com pacientes não-intubados com hipoxemia por COVID-19, concluiu que houve uma redução na necessidade de intubação dos pacientes em VE quando submetidos à PP, resultado congruente com o que foi achado na presente revisão. Entretanto, esses autores não demonstraram benefícios na mortalidade. Já a revisão de estudos observacionais realizada por Fazzini *et al.* (2021)³⁵, concluiu que a PP tem potenciais benefícios na melhora da oxigenação e redução da mortalidade, embora não tenha havido benefícios na redução da taxa de intubação de pacientes com hipoxemia submetidos à VE. Por fim, a revisão com metanálise de Munshi *et al.*³⁶ (2017) analisou 8 ensaios clínicos de pacientes em VM com SDRA e concluiu que houve redução da mortalidade em pacientes com SDRA moderada à grave que fizeram o uso da PP por mais de 12 horas. Assim, os resultados encontrados na presente revisão com metanálise

puderam diferenciar resultados inconclusivos de revisões anteriores^{12,35} quanto a desfechos como taxa de intubação em pacientes em VE e foram de encontro com resultados preexistentes de revisões quanto ao desfecho mortalidade^{35,38} em pacientes em VM. Já quanto ao tempo de estadia, essa e todas as revisões já publicadas não demonstraram diferenças entre os grupos PP e PS.

Os pontos relevantes dessa revisão foram a metodologia de busca feita sem restrição de ano e língua, incluindo os estudos mais atuais, tornando-a, dessa forma, uma revisão mais abrangente. Além disso, a seleção dos estudos, baseada apenas em ensaios clínicos randomizados, conferiu a esta revisão com metanálise a melhor evidência possível, onde a análise do risco de viés e qualidade do nível de evidência foram feitas para todos os desfechos de interesse e pelo método GRADE, respectivamente. Outro ponto diferencial da presente revisão foi a inclusão de estudos com pacientes tanto em VE quanto em VM, além de incluir pacientes com diversas causas de hipoxemia, aumentando a abrangência do estudo e o que possibilitou a análise de subgrupo e verificação de possíveis diferenças nos desfechos entre os grupos PP e PS.

Quanto às limitações, cabe ressaltar que os estudos incluídos apresentavam amostras heterogêneas, não só em relação ao tipo de suporte ventilatório, mas também em ao tamanho amostral. Em relação ao desfecho mortalidade, por exemplo, 61,4% dos pacientes estavam em VM e 38,6% em VE, motivo pelo qual foi realizada a análise de subgrupo, havendo também a heterogeneidade em relação ao tempo em PP entre os estudos. Além disso, quanto ao desfecho mortalidade, a análise GRADE classificou alguns estudos com pacientes em VE com alto risco de viés^{5,25,33} e baixo nível de qualidade de evidência e qualidade de evidência moderada nos estudos com pacientes em VM.

7 CONCLUSÃO

Essa revisão sistemática com metanálise concluiu que houve redução da mortalidade geral em pacientes hospitalizados quando foram submetidos à PP. Além disso, concluiu-se que pacientes em VE são submetidos a um menor número de intubações quando submetidos à PP. Já quanto ao tempo de estadia hospitalar, o uso da PP não demonstrou diferenças entre os grupos PP e PS.

REFERÊNCIAS

1. Coppo, Anna. Bellani, Giacomo. Feasibility and physiological effects of prone positioning in non-intubated patients with acute respiratory failure due to COVID-19 (PRON-COVID): a prospective cohort study. *Lancet Respir Med* 2020.
2. Bloomfield R, Noble D, Sudlow Alexis. Prone position for acute respiratory failure in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 11. Art. No.: CD008095.
3. Paiva, Kelly Cristina. Beppu, Osvaldo Shigueomi. Posição Prona – Artigo de Revisão. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. Universidade Federal de São Paulo. 2014.
4. Gattinoni, Luciano. Taccone, Paolo. Prone Position in Acute Respiratory Distress Syndrome – Rationale, Indications, and Limits. *Concise Clinical Review*. 2013
5. Guérin, Claude. Reinger, Jean. Prone Positioning in Severe Acute Respiratory Distress Syndrome (PROSEVA). *N Eng J Med*. 2013. Vol 368 N 23
6. Abroug, Fekri. Elatrous, Lamia. The effect of prone positioning in acute respiratory distress syndrome or acute lung injury: a meta-analysis. *Areas of uncertainty and recommendations for research*. USA. 2008
7. Bamford, Peter. ICS Guidance for Prone Positioning of the Conscious COVID Patient 2020. *Intensive Care Society*. 2020
8. Dirkes, Susan. Prone positioning: is it safe and effective?. *Critical Care Nursing Quarterly*. Vol 35. Issue 1. P 64-75. 2012.
9. Douglas, William. Rehder, Kai. Improved Oxygenation on Patients with Acute Respiratory Failure: The Prone Position. *American Review of Respiratory Disease*. Vol 115. Issue 4. 1977.
10. Albert, RK. Leasa, D. The prone position improves arterial oxygenation and reduces shunt in oleic-acid-induced acute lung injury. *Am Ver Respir Dis*. 1987.
11. Nicholas, Caputo. Early Self-Prone in Awake, Non-intubated Patients in the Emergency Department: A Single ED's Experience During the COVID-19 Pandemic. *Society for Academic Emergency Medicine*. 2020.
12. Chua, Ee Xin. Effect of prone versus supine position in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Anesthesia*. 2021.
13. Ziqin, Ng. Awake prone positioning for non-intubated oxygen dependent COVID-19 pneumonia patients. *Department of Respiratory and Critical Care Medicine*. Singapore. 2020.

14. Cosgrave, David. Prone positioning in COVID-19 acute respiratory failure: just do it? *British Journal of Anesthesia*. 2020.
15. Borges, Daniel Lago. Posição prona no tratamento da insuficiência respiratória aguda na covid-19. ASSOBRAFIR. 2020.
16. Wright, Angie D. Using the prone position for ventilated patients with respiratory failure: a review. *British Association of Critical Care Nurses*. Vol 16 No 1. 2011.
17. Fralick, Michael. Prone positioning of patients moderate hypoxia due to COVID-19: A multicenter pragmatic randomized trial. COVID-PRONE. 2021.
18. Alhazzani, Walled. Effect of Awake Prone Positioning on Endotracheal Intubation in Patients With COVID-19 and Acute Respiratory Failure: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. Original Investigation. *Caring For Critically Ill Patients*. 2022.
19. Beuret, Pascal. Prone position as prevention of lung injury in comatose patients: a prospective, randomized, controlled study. *Intensive Care Med* (2002) 28:564–569.
20. Ehrmann, Stephan. Awake prone positioning for COVID-19 acute hypoxaemic respiratory failure: a randomised, controlled, multinational, open-label meta-trial. *Lancet Respir Med* 2021; 9: 1387–95.
21. Estrada, Miguel. Factors for success of awake prone positioning in patients with COVID-19-induced acute hypoxemic respiratory failure: analysis of a randomized controlled trial. *Critical Care* (2022).
22. Fernandez, Rafael. Prone positioning in acute respiratory distress syndrome: a multicenter randomized clinical trial. *Intensive Care Med* (2008) 34:1487–1491.
23. Gattinoni, Luciano. Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure. *The New England Journal of Medicine*. 2001.
24. Guerin, Claude. Effects of Systematic Prone Positioning in Hypoxemic Acute Respiratory Failure A Randomized Controlled Trial. *Caring for the critically ill patient*. 2004.
25. Jayakumar, Devachandran. Standard Care Versus Awake Prone Position in Adult Nonintubated Patients With Acute Hypoxemic Respiratory Failure Secondary to COVID-19 Infection—A Multicenter Feasibility Randomized Controlled Trial. *Journal of Intensive Care Medicine* 2021, Vol. 36(8) 918-924.
26. Kharat, Aileen. Self-proning in COVID-19 patients on low-flow oxygen therapy: a cluster randomised controlled trial. Original article covid-19. 2021.
27. Mancebo, Jordi. A Multicenter Trial of Prolonged Prone Ventilation in Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 173. pp 1233–1239, 2006.

28. Rosen, Jacob. Awake prone positioning in patients with hypoxemic respiratory failure due to COVID-19: the PROFLO multicenter randomized clinical trial. *Critical Care*. 2021.
29. Taccone, Paolo. Prone Positioning in Patients With Moderate and Severe Acute Respiratory Distress Syndrome A Randomized Controlled Trial. *American Medical Association. JAMA*, November 11, 2009—Vol 302, No. 18.
30. Voggenreiter, Gregor. Prone Positioning Improves Oxygenation in Post-Traumatic Lung Injury—A Prospective Randomized Trial. *The Journal of TRAUMA. Injury, Infection, and Critical Care*. Vol 59 N 2. 2005.
31. Higgins JP, Savović J, Page MJ, Sterne JAC. Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2) Full Guidance Document. *Br Med J* [Internet]. 2019;(July):1–72. Available from: <https://methods.cochrane.org/bias/resources/rob-2-revised-cochrane-risk-bias-tool-randomized-trials>
32. Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A. GRADE handbook [Internet]. 2013 [cited 2022 Jun 14]. Available from: <https://gdt.grade.pro.org/app/handbook/handbook.html#h.m9385o5z3li7>
33. Leal RP, Randomized Trial compares prone vs supine position in patients with ARDS. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine*. 1997
34. Li, Jie. Awake prone positioning for non-intubated patients with COVID-19 – related acute hypoxaemic respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2022
35. Fazzini, Brigitta. Prone positioning for non-intubated spontaneously breathing patients with acute hypoxaemic respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Anesthesia*, 12(2): 352-362. 2021
36. Munshi, Laveena. Prone position for acute respiratory distress syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Annals ATS*. Vol 14. Sup 4. 2017
37. Piehl, M. A., and Brown, R. S.: Use of extreme position changes in acute respiratory failure, *Crit Care Med*, 1976,4, 13.
38. Sud, Sachin. Effect of prone positioning during mechanical ventilation on mortality among patients with acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ*. July 8. 2014
39. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. 2020