

REVISÃO SISTEMÁTICA

Ventilação prona em pacientes intubados com COVID-19: uma revisão sistemática e meta-análise

Ee Xin Chua^a, Zhen Zhe Wong^b, Mohd Shahnaz Hasan^a, Rafidah Atan^a, Nor'azim Mohd Yunos^a, Hing Wa Yip^a, Wan Yi Teoh^c, Mohd Afiq Syahmi Ramli^a, Ka Ting Ng^{a,*}

^a Universiti Malaya, Faculty of Medicine, Department of Anesthesiology, Kuala Lumpur, Malaysia

^b International Medical University, School of Medicine, Kuala Lumpur, Malaysia

^c University of Liverpool, Faculty of Medicine, Liverpool L69 3BX, United Kingdom

Recebido em 12 de novembro de 2021; aceito em 21 de junho de 2022.

Disponível online em 7 de julho de 2022

PALAVRAS-CHAVE:

Síndrome da insuficiência respiratória aguda;
COVID-19;
Intubação;
Posição prona;
Posição supina;
Ventilação

RESUMO:

Justificativa: Os perfis de eficácia e segurança da ventilação prona entre pacientes intubados com doença de coronavírus 2019 (COVID-19) permanecem obscuros. O objetivo primário foi examinar o efeito da ventilação prona na razão da pressão parcial arterial de oxigênio para a fração inspirada de oxigênio ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) em pacientes intubados com COVID-19.

Métodos: As bases de dados MEDLINE, EMBASE e CENTRAL foram sistematicamente pesquisadas desde o início até março de 2021. Relatos de casos e séries de casos foram excluídos.

Resultados: Onze estudos ($n = 606$ pacientes) foram elegíveis. A ventilação prona melhorou significativamente a relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (estudos: 8, $n = 579$, diferença média 46,75, IC 95% 33,35-60,15, $p < 0,00001$; evidência: muito baixa) e saturação periférica de oxigênio (SpO_2) (estudos: 3, $n = 432$, diferença média 1,67, IC 95% 1,08-2,26, $p < 0,00001$; evidência: baixa), mas não a pressão parcial arterial de dióxido de carbono (PaCO_2) (estudos: 5, $n = 396$, diferença média 2,45, 95% CI-2,39-7,30, $p = 0,32$; evidência: muito baixa), taxa de mortalidade (estudos: 1, $n = 215$, *odds ratio* 0,66, IC 95% 0,32-1,33, $p = 0,24$; evidência: muito baixa) ou número de pacientes que receberam alta vivos (estudos: 1, $n = 43$, *odds ratio* 1,49, IC 95% 0,72-3,08, $p = 0,28$; evidência: muito baixa).

Conclusão: A ventilação prona melhorou a relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ e SpO_2 em pacientes intubados com COVID-19. Dada a heterogeneidade substancial e o baixo nível de evidência, mais estudos randomizados controlados são necessários para melhorar a certeza das evidências e para examinar os eventos adversos da ventilação em posição prona.

Autor correspondente:

E-mail: katingng1@gmail.com (K.T. Ng).

<https://doi.org/10.1016/j.bjane.2022.06.007>

0104-0014/© 2022 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

A pneumonia grave secundária à doença por coronavírus 2019 (COVID-19) está associada à redução da saturação periférica de oxigênio (SpO_2) de < 94%, baixa relação entre pressão parcial arterial de oxigênio e fração inspirada de oxigênio (PaO_2/FiO_2) de < 300 mmHg, taquipneia acentuada (frequência respiratória > 30 respirações por minuto) e infiltrados pulmonares > 50%.¹ Estudos relataram que 15 a 30% dos pacientes hospitalizados por COVID-19 desenvolverão pneumonia e hipoxemia graves,¹ muitos dos quais exigirão tratamento na unidade de terapia intensiva.² Na pneumonia grave por COVID-19, os pacientes podem evoluir para desenvolver síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA),² e até 88% dos pacientes com COVID-19 na unidade de terapia intensiva requerem intubação endotraqueal para manter oxigenação.³ Vários estudos observacionais relataram que pacientes com pneumonia grave por COVID-19 ventilados mecanicamente estavam associados a alta mortalidade de 27-31% na unidade de terapia intensiva.^{3,4}

A aplicação da posição prona durante a ventilação mecânica foi previamente estudada para melhorar a oxigenação e reduzir a mortalidade na SDRA clássica antes do surgimento da COVID-19.^{5,6} Atualmente, a Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda o uso da posição prona na pacientes com COVID-19 grave que requerem ventilação não invasiva com base na evidência de seu benefício observado na SDRA clássica.⁷ Uma meta-análise recente demonstrou que o posicionamento em decúbito ventral melhorou os parâmetros de oxigenação (relação PaO_2/FiO_2 e SpO_2) em pacientes acordados com respiração espontânea COVID-19 pacientes.⁸ No entanto, os perfis de segurança e eficácia da ventilação prona em pacientes com COVID-19 grave que requerem intubação permanecem obscuros na literatura. Assim, uma revisão sistemática e metanálise é oportuna para sintetizar evidências sobre o uso de ventilação prona em pacientes intubados com COVID-19 antes que qualquer recomendação possa ser feita com certeza.

Nós levantamos a hipótese de que a ventilação prona melhorou a oxigenação em pacientes intubados com COVID-19. O objetivo principal desta revisão foi examinar o efeito da ventilação prona na relação PaO_2/FiO_2 em pacientes intubados com COVID-19. Os objetivos secundários foram investigar os efeitos da ventilação prona na SpO_2 , pressão parcial arterial de dióxido de carbono ($PaCO_2$), taxa de mortalidade e número de pacientes que receberam alta vivos em pacientes com COVID-19 intubados.

Métodos

Esta revisão foi conduzida e relatada de acordo com o *Cochrane Handbook for Systematic Reviews and Interventions e Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA), respectivamente.^{9,10} O protocolo desta revisão foi publicado no PROSPERO (CRD42021241364) antes o início da pesquisa bibliográfica. As perguntas de revisão foram formuladas usando a abordagem População, Intervenção, Controle e Resultados (PICO), conforme mostrado na

Tabela Suplementar E1. O desfecho primário foi a relação PaO_2/FiO_2 após ventilação prona e supina. Os desfechos secundários incluíram SpO_2 , $PaCO_2$, taxa de mortalidade e número de pacientes que receberam alta vivos.

As bases de dados Ovid MEDLINE, Ovid EMBASE e o Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) foram pesquisadas sistematicamente desde o seu início até março de 2021. A lista de itens de pesquisa e estratégia é apresentada na Tabela Suplementar E2. Os critérios de inclusão foram quaisquer ensaios clínicos randomizados ou estudos observacionais (retrospectivos ou prospectivos) comparando ventilação prona e supina em pacientes adultos (idade ≥ 18 anos) intubados com COVID-19. A bibliografia dos estudos incluídos foi pesquisada para quaisquer artigos adicionais. Os registros de ensaios (clinicaltrials.gov e o Portal de Pesquisa da Plataforma Internacional de Registros de Ensaios Clínicos da OMS) também foram pesquisados para quaisquer estudos em andamento. Todos os relatos de casos, séries de casos e editoriais foram excluídos nesta revisão.

Os resumos-títulos e textos completos foram selecionados de acordo com os critérios de inclusão e exclusão pré-definidos por dois autores (EC e ZW) de forma independente. Qualquer desacordo durante a triagem e seleção de estudos foi resolvido por consulta a um terceiro autor (KN). A lista final de estudos incluídos foi acordada por todos os autores. Dois autores (EC e ZW) extraíram os dados de forma independente usando uma folha de extração de dados online. Um terceiro autor (KN) cruzou todos os dados extraídos para quaisquer discrepâncias. Quaisquer dados apresentados na forma de mediana e intervalo interquartil foram convertidos em média e desvio padrão para agrupamento de dados.¹¹ Os autores correspondentes dos estudos incluídos foram contatados pelo menos duas vezes se houvesse dados pouco claros ou ausentes. Além dos desfechos medidos, outros dados relevantes, como autores, ano de publicação, tamanho da amostra, idade, duração da ventilação prona, critérios de inclusão e estratégia de ventilação também foram extraídos.

Dois autores (EC e ZW) realizaram a avaliação do risco de viés para todos os estudos incluídos de forma independente, usando a Escala de Newcastle-Ottawa para estudos não randomizados. Consiste em três domínios, a saber, seleção, comparabilidade e resultado. Cada domínio foi avaliado usando um sistema de estrelas com um máximo de 9 estrelas¹². Estudos com pontuação total de 7 ou mais foram considerados como de baixo risco de viés. A certeza da evidência foi avaliada com base no risco de viés, inconsistência, imprecisão, indireta e viés de publicação. Um terceiro autor (KN) foi consultado para qualquer desacordo na avaliação do risco de viés e certeza da evidência para todos os estudos incluídos.

O software Review Manager (versão 5.4) foi utilizado para meta-análise estatística. Parâmetros dicotômicos e contínuos foram relatados usando Odds Ratio (OR) e Diferença Média (MD), respectivamente, com intervalo de confiança (IC) de 95%. Qualquer valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. O teste I-quadrado

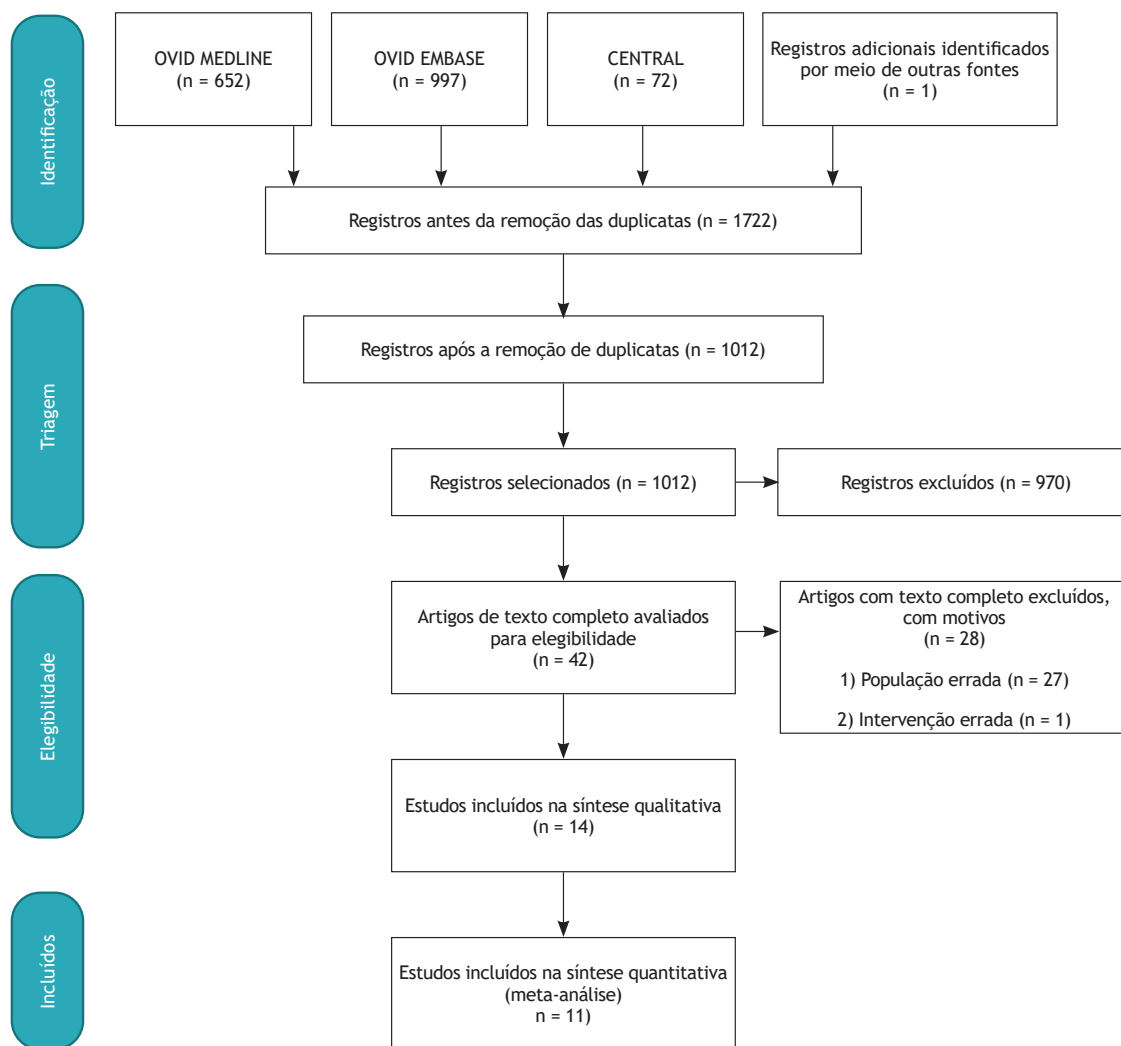


Figura 1 Diagrama de fluxo PRISMA.

(I^2) foi usado para avaliação da heterogeneidade estatística, com I^2 de $< 40\%$ categorizado como baixa heterogeneidade, I^2 de $40\text{-}60\%$ como heterogeneidade moderada e I^2 de $> 60\%$ como heterogeneidade substancial. Em vista de estudos limitados de tamanho de amostra pequeno com heterogeneidade significativa, um modelo de efeito aleatório foi usado para todos os resultados medidos.

Resultados

Nossa busca gerou um total de 1.722 artigos e 41 artigos foram elegíveis para triagem de texto completo (Figura 1). Vinte e oito estudos foram excluídos após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, conforme listado na Tabela Suplementar E3. Um total de 14 estudos (um total de 658 pacientes) foram incluídos nesta revisão. No entanto, apenas onze estudos (um total de 606 pacientes) foram incluídos na meta-análise quantitativa, pois três dos estudos inclu-

ídos não relataram nenhum dos resultados de interesse.¹³⁻¹⁵ A pesquisa em registros de ensaios não identificou nenhum estudo em andamento comparando Ventilação prona e supina em pacientes intubados com COVID-19.

As características clínicas de nossos estudos incluídos estão listadas na Tabela 1. Todos os 14 estudos foram estudos de coorte de centro único (6 prospectivos,^{13,16-20} 8 retrospectivos^{13,15,21-26}). De todos, apenas um estudo comparou duas coortes separadas de ventilação supina e prona em pacientes intubados com COVID-19.²⁵ O restante foram estudos de coorte cruzados, nos quais os pacientes foram submetidos a regimes de ventilação supina e prona. O tamanho da amostra variou de 9 a 261 pacientes nos estudos incluídos. A idade média e o índice de massa corporal (IMC) dos pacientes variaram de 52,8 a 69,5 anos e de 27,9 a 36,5 kg/m², respectivamente. Em relação às configurações de ventilação mecânica, o volume corrente variou entre os estudos incluídos, variando de 4 a 8 ml.kg⁻¹ de peso corporal previs-

Tabela 1 Características clínicas dos estudos incluídos.

Autor	Ano	Design	Tamanho da Amostra	País	Ambiente	Idade (média ± DP*)	IMC (média ± DP)	Critérios para inclusão	Critérios para interrupção	Estratégia de Ventilação		Duração média do posicionamento em decúbito ventral por sessão (horas)	Número médio de dias de posição prona (dias)
										Volume Corrente (ml kg-1 peso corporal previsto)	PEEP extrínseca † (cmH ₂ O)		
Abou-Arab et al,	2020	Estudo de coorte de centro único (prospec-tivo)	25	França	UTI	61,0 ± 5,5	30,0 ± 3,1	Razão PaO ₂ /FiO ₂ < 150 mmHg por 12 horas apesar da Vpp**	-	< 6	16	-	
Astua et al,	2020	Estudo de coorte de centro único (prospec-tivo)	31	EUA	-	58,3 ± 1,7	27,9 ± 3,8	SDRA moderada a grave (razão PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 150 mmHg em FiO ₂ ≥ 0,6 e PEEP ≥ 5 cmH ₂ O)	Relação PaO ₂ /FiO ₂ > 200 por 8 horas em decúbito dorsal	6 - 8	≥ 5	16	-
Berrill et al,	2020	Estudo de coorte de centro único (retros-pectivo)	34	GB	UTI	58,5 ± 11,1	31,0 ± 5,1	-	-	6 - 8	≥ 5 or 10	16,5	4,2
Clarke et al,	2021	(retros-pectivo)	20	Irlanda	UTI	52,8 ± 11,6	36,5 ± 10,7	Atendeu aos cri-térios de Berlim para diag-nóstico de SDRA	-	< 8	-	16,4	-

Tabela 1 Características clínicas dos estudos incluídos. (cont.)

Autor	Ano	Design	Tamanho da Amostra	País	Ambiente	Idade (média ± DP) ^a	IMC (média ± DP)	Critérios para inclusão	Critérios para interrupção	Estratégia de Ventilação		Duração média do posicionamento em decúbito ventral por sessão (horas)	Número médio de dias de posição prona (dias)
										Volumen Corrente (ml kg ⁻¹ peso corporal previsto)	PEEP extrínseca † (cmH ₂ O)		
Douglas et al,	2021	Estudo de coorte de centro único (prospetivo)	61	EUA	UTI	56,7 ± 13,5	33,4 ± 8,9	Hipoxemia grave com PEEP < 10 cmH ₂ O persistente (razão por ≥ 4 horas PaO ₂ /FiO ₂ < 150 mmHg, FiO ₂ > 60% e PEEP > 10 cmH ₂ O) apesar de estabilização de 2 a 6 horas com VPP no modo de controle assistido aplicando PEEP de acordo com a Rede SRDA	FiO ₂ < 0,6 com PEEP < 10 cmH ₂ O por ≥ 4 horas	< 8	> 10	24	-
Dousot et al,	2020	Estudo de coorte de centro único (prospetivo)	67	França	UTI	67,5 ± 8,3	30,0 ± 6,1	Relação PaO ₂ /FiO ₂ persistente < 150 mmHg apesar da ventilação mecânica, sedação e curarização	-	-	-	16	4,7

Tabela 1 Características clínicas dos estudos incluídos. (cont.)

Autor	Ano	Design	Tamanho da Amostra	País	Ambiente	Idade (média ± DP) ^a	IMC (média ± DP)	Critérios para inclusão	Critérios para interrupção	Estratégia de Ventilação	Duração média do posicionamento em decúbito ventral por sessão (horas)	Número médio de dias de posição prona (dias)
										Volume Corrente (ml kg-1 peso corporal previsto)	PEEP extrínseca † (cmH ₂ O)	
Gleissman et al,	2021	Estudo de coorte de centro único (retrospectivo)	44	Suécia	UTI	61,0 ± 13,0	-	-	-	6 - 8	-	3,2
Khullar et al,	2020	Estudo de coorte de centro único (retrospectivo)	23	EUA	-	53,5 ± 13,0	32,3 ± 6,0	Atendeu à definição de Berlim para SDRRA moderada a grave: relação PaO ₂ /FiO ₂ < 200 mmHg com PEEP ≥ 5 cmH ₂ O	-	4 - 6	≥ 5	16
Mittermaier et al,	2020	Estudo de coorte de centro único (prospectivo)	9	Alema- nha	UTI	62,0 ± 14,2	30,4 ± 6,5	Relação PaO ₂ /FiO ₂ < 150 mmHg	-	-	-	15,4
Perier et al,	2020	Estudo de coorte de centro único (prospec-tivo)	9	França	-	54,3 ± 8,7	32,8 ± 5,1	SDRA com base na definição de Berlim, dentro de 72 horas após a intubação	-	-	-	-
Sang et al,	2021	Estudo de coorte de centro único (retrospectivo)	20	China	UTI	69,5 ± 9,5	-	SDRA grave com base na definição de Berlim	-	6	5 - 15	-

Tabela 1 Características clínicas dos estudos incluídos. (cont.)

Autor	Ano	Design	Tamanho da Amostra	País	Ambiente	Idade (média ± DP) ^a	IMC (média ± DP)	Critérios para inclusão	Critérios para interrupção	Estratégia de Ventilação		Duração média do posicionamento em decúbito ventral por sessão (horas)	Número médio de dias de posição prona (dias)
										Volume Corrente (ml kg ⁻¹ peso corporal previsto)	PEEP extrínseca † (cmH ₂ O)		
Sharp et al,	2020	Estudo de coorte de centro único	12	GB	UTI	56,5 ± 14,0	-	-	-	-	-	-	-
Shelhamer et al,	2020	Estudo de coorte de centro único (retrospectivo)	261	EUA	Alas; UTI	64,0 ± 13,4	31,6 ± 7,2	Relação PaO ₂ /FiO ₂ < 150 mmHg, PEEP > 10 cmH ₂ O e FiO ₂ > 0,6	-	-	> 10	16	3,2
Weiss et al,	2020	Estudo de coorte de centro único (retrospectivo)	42	EUA	UTI	59,9 ± 13,4	34,2 ± 7,5	Relação PaO ₂ /FiO ₂ de > 20 kPa com PEEP definida ≥ 10 cmH ₂ O	Relação PaO ₂ /FiO ₂ > 20 kPa na posição supina ou se houver necessidade de ECMO*** ou cuidados paliativos	6	≥ 10	16,3	3,7

DP, Desvio Padrão; IMC, Índice de Massa Corporal; PEEP, Pressão Expiratória Final Positiva; UTI, Unidade de Terapia Intensiva; Relação PaO₂/FiO₂, Relação da pressão parcial arterial de oxigênio para a fração inspirada de oxigênio; VPP, Ventilação Protetora do Pulmão; EUA, Estados Unidos da América; SDRA, Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo; FiO₂, Fração de Oxigênio inspirado; GB, Reino Unido; ECMO, Oxigenação por Membrana Extracorpórea.

Tabela 2 Resumo dos achados para desfechos primários e secundários

Nº	Desfechos	Estudos	N	I2 (%)	Modelo de efeito	DM/OR (95% IC)	Valor-p
1	Razão PaO ₂ /FiO ₂	8	579	78	REMI	46,75 (33,35, 60,15)	< 0,00001
2	PaCO ₂	5	396	90	REM	2,45 (-2,39, 7,30)	0,32
3	SpO ₂	3	432	0	REM	1,67 (1,08, 2,26)	< 0,00001
4	Taxa de mortalidade	1	261	-	REM	0,66 (0,32, 1,33)	0,24
5	Número de pacientes que receberam alta com vida	1	261	-	REM	1,49 (0,72, 3,08)	0,28

I2, Heterogeneidade; MD, Diferença média; OR, Odds Ratio; Relação PaO₂/FiO₂, Relação de pressão arterial parcial de oxigênio para fração inspirada de oxigênio; REM, Modelo de Efeito Aleatório; PaCO₂, pressão parcial arterial de dióxido de carbono; SpO₂, Saturação Periférica de Oxigênio.

to. A pressão expiratória final positiva extrínseca (PEEP) usada durante a ventilação mecânica também diferiu entre os estudos incluídos. A maioria dos nossos estudos incluídos utilizou duração prolongada de ventilação prona por sessão, com a duração média de ventilação prona variando de 14,3 a 24 horas por sessão. O número médio de dias de posicionamento prono variou de 3,2 a 4,7 dias em todos os estudos incluídos.

A avaliação do risco de viés para todos os estudos incluídos e a lista de verificação PRISMA estão resumidas na Tabela Suplementar E4 e na Tabela E5. De todos os estudos incluídos, onze estudos foram considerados de baixo risco de viés, pois pontuaram pelo menos 7 de 9 estrelas com base nos domínios de seleção, comparabilidade e resultado na Escala de Newcastle-Ottawa.^{13-15,17-19,21-23,25,26} Três estudos foram de alto risco de viés, pois tiveram uma pontuação total < 7 devido ao potencial viés no domínio de comparabilidade.^{16,20,24} O resumo dos achados para todos os resultados medidos e a certeza das evidências estão descritos na Tabela 2 e na Tabela 3.

Oito estudos (n = 579 pacientes) examinaram a relação PaO₂/FiO₂ após ventilação supina e prona. o grupo de ventilação supina (MD 46,75, IC 95% 33,35 a 60,15, *p* < 0,00001; Figura 2). No entanto, a heterogeneidade estatística observada foi substancial (I² = 78%). A certeza da evidência foi classificada como muito baixa devido à natureza dos estudos observacionais, inconsistência e viés de publicação.

O agrupamento de dados de três estudos (n = 432 pacientes) demonstrou que aqueles com ventilação prona estavam associados a SpO₂ mais alta (MD 1,67, IC 95% 1,08 a 2,26, *p* < 0,00001; I² = 0%; certeza da evidência: baixa, Figura E1).^{18,20,26} Entre todos os estudos incluídos, cinco deles (n = 396 pacientes) registraram a PaCO₂ após ventilação mecânica na posição prona e supina.^{16,17,22,23,26} Nossos dados agrupados não mostraram significância diferença na PaCO₂ entre os grupos prono e supino (MD 2,45, IC 95% -2,39 a 7,30, *p* = 0,32; I² = 90%; certeza da evidência = muito baixa, Figura E1). De todos os estudos incluídos, apenas um estudo examinou a taxa de mortalidade e o número de pacientes que receberam alta vivos entre os grupos prono e supino.²⁵ Não foram relatadas diferenças significativas nos desfechos de mortalidade (n = 261 pacientes, OR 0,66, IC 95% 0,32 a 1,33, *p* = 0,24;

certeza da evidência = muito baixa, Figura E1) e número de pacientes liberados vivos (n = 261 pacientes, OR 1,49, IC 95% 0,72 a 3,08, *p* = 0,28; certeza da evidência: muito baixa, Figura E1).

Discussão

Até onde sabemos, esta é a primeira revisão sistemática que resumiu as evidências de ventilação prona em pacientes intubados com COVID-19 durante ventilação mecânica. Nossa revisão sistemática e meta-análise demonstraram que a ventilação prona estava associada a uma relação PaO₂/FiO₂ e SpO₂ mais alta do que a ventilação supina em pacientes intubados com COVID-19. No entanto, o nível de evidência foi classificado como muito baixo devido à natureza dos estudos observacionais, inconsistência de heterogeneidade substancial e viés de publicação. Nossos achados foram consistentes com a revisão sistemática e meta-análise realizada por Munshi e colaboradores,⁵ que mostraram que a posição prona durante a ventilação mecânica na SDRA clássica foi associada a uma relação PaO₂/FiO₂ significativamente maior no 4º dia de intervenção. Embora a maioria de nossos estudos incluídos tenha relatado a relação PaO₂/FiO₂ no dia 1 de intervenção (durante a primeira sessão de pronação),^{16,17,22,23,26} foi sugerido que a melhora nos parâmetros de oxigenação da ventilação em prona era reproduzível com repetidas posicionamento prono.²⁷

A ventilação prona tem sido amplamente utilizada durante o surto de pandemia de COVID-19. Vários estudos observacionais relataram uso de alta frequência de ventilação prona em pacientes intubados com COVID-19 com SDRA, que variou de 60 a 79%.²⁸⁻³¹ Esse fenômeno pode ser explicado por uma maior predominância de hipoxemia moderada a grave entre os pacientes com COVID-19 pneumonia, resultando em um aumento drástico na ocupação das unidades de terapia intensiva.³² Além disso, a adaptação da ventilação prona na SDRA relacionada ao COVID-19 pode ter derivado da intervenção que provou ser benéfica na SDRA de outras causas em estudos anteriores.²⁹ O ensaio seminal PROSEVA, que mostrou redução significativa na mortalidade com posicionamento prono aplicado precocemente no curso da doença (< 24 horas) por períodos prolongados (> 16 horas por sessão), provavelmente foi um fator fundamental.^{33,34}

Tabela 3 Avaliação GRADE de desfechos primários e secundários

№ de estudos	Design de estudo	Avaliação de certeza			Outras considerações	№ de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
		Risco de viés	Inconsistência	Inobjetividade		Imprecisão	Relativo (95% IC)	Absoluto (95% IC)			
Relação PaO₂/FiO₂											
8	Estudos observacionais	Não é grave	Grave ^a	Não é grave	Não é grave	Forte suspeita de vies da publicação ^b	324	255	DM 46,75 mais alto (33,35 mais alto to 60,15 Mais alto)	⊕○○○ Muito baixo	
PaCO₂											
5	Estudos observacionais	Não é grave	Muito grave ^a	Não é grave	Não é grave	Forte suspeita de vies da publicação ^b	198	198	DM 2,45 mais alto (2,39 mais baixo to 7,3 mais alto)	⊕○○○ Muito baixo	
SpO₂											
3	Estudos observacionais	Não é grave	Não é grave	Não é grave	Não é grave	Nenhum	216	216	DM 1,67 mais alto (1,08 mais alto to 2,26 mais alto)	⊕⊕○○ Baixo	
Índice de mortalidade											
1	Estudos observacionais	Não é grave	Não é grave	Não é grave	Grave	Nenhum	48/62 (77,4%)	167/199 (83,9%)	Or 0,66 (0,32 a 1,33)	⊕○○○ Muito baixo	
Número de pacientes que tiveram alta vivos											
1	Estudos observacionais	Não é grave	Não é grave	Não é grave	Grave	Nenhum	13/62 (21,0%)	30/199 (15,1%)	Or 1,49 (0,72 a 3,08)	⊕○○○ Muito baixo	

IC, Intervalo de Confiança; Relação PaO₂/FiO₂, Relação de Pressão Parcial Arterial de Oxigênio para Fração de Oxigênio Inspirado; DM, Diferença Média; OR, Odds Ratio; PaCO₂, Pressão Parcial Arterial de Dióxido de carbono; SpO₂, Saturação Periférica de Oxigênio.

a Heterogeneidade substancial I² > 60%.

b O gráfico de fúmil é sugestivo de vies de publicação.

c Número total de eventos inferior a 300.

Na SDRA clássica, o desenvolvimento de inundação alveolar com exsudatos e atelectasias devido à lesão alveolar inflamatória causa shunt intrapulmonar de sangue e hipoxemia.³⁵ Acredita-se que a ventilação prona reduz a compressão nas regiões dorsais dos alvéolos por órgãos internos e regiões ventrais dos pulmões, que ocorre na posição supina devido à gravidade e ajuda a equilibrar as pressões transpulmonares nas diferentes regiões dos pulmões.²⁷ O recrutamento alveolar melhorado e a correspondência ventilação-perfusão com ventilação mais homogênea beneficiariam pacientes com pneumonia grave por COVID-19,³⁶ e vasoconstrição pulmonar induzida por hipóxia prejudicada e maior incidência de trombose intravascular.³⁷ Uma natureza diversa da pneumonia grave por COVID-19 pode contribuir para um grau substancial de heterogeneidade. Dois grandes estudos prospectivos multicêntricos recentes revelaram que a forma de lesão pulmonar em pacientes com SDRA relacionada à COVID-19 era semelhante à da SDRA clássica, caracterizada por redução da complacência pulmonar e aumento do peso pulmonar.^{37,38} No entanto, a natureza da SDRA em si é uma síndrome heterogênea,³⁹ portanto, pacientes graves com SDRA induzida por COVID-19 podem responder de maneira diferente ao efeito da ventilação prona.

Nesta revisão, a maioria dos nossos estudos incluídos recrutou pacientes com COVID-19 com relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100\text{-}150 \text{ mmHg}$,^{16-19,21,22,26} o que correspondeu a SDRA moderada a grave, conforme definido pelos critérios de Berlim.⁴⁰ Os critérios de Berlim, entretanto, não levaram em consideração a complacência pulmonar. Em um estudo realizado por Pua e colaboradores, pacientes com SDRA relacionada à COVID-19 com alta complacência pulmonar ($> 40 \text{ ml/cmH}_2\text{O}$) no dia da intubação apresentaram taxas de mortalidade significativamente mais altas.⁴¹ Portanto, o grande grau de heterogeneidade na COVID-19 A SDRA relacionada aos nossos estudos incluídos pode ter introduzido viés em nossos achados. Estudos futuros são necessários para examinar o uso de ventilação prona em um subgrupo específico (grave, moderado ou leve) de pacientes com SDRA COVID-19.

Nossos estudos incluídos, com exceção do estudo de Clarke e colaboradores, não relataram a duração da doença dos pacientes desde o início dos sintomas antes da intubação.¹⁷ Além disso, não se sabe se os pacientes em nossos estudos incluídos foram submetidos a ou intervenção tardia. A variação nas complacências pulmonares no COVID-19 em diferentes momentos de intubação pode ter afetado a eficácia da ventilação prona. Pandya e colegas relataram que os pacientes com COVID-19 com intubação tardia ($> 1,26$ dias a partir do momento da apresentação) apresentaram menor complacência pulmonar em comparação com aqueles que foram intubados anteriormente.⁴² Portanto, os pacientes podem ter respondido de maneira diferente à ventilação prona em diferentes momentos durante o curso de SDRA grave relacionada ao COVID-19, e isso pode ter sido outra fonte de heterogeneidade.

Scholten e colegas sugeriram que o benefício clínico da ventilação em posição prona na mortalidade na SDRA pode

estar relacionado à atenuação da lesão pulmonar associada à ventilação mecânica, que decorre da redução da hiperinsuflação alveolar nas regiões ventrais dos pulmões durante a ventilação prona. em nossa revisão, no entanto, não houve diferença significativa na taxa de mortalidade e no número de pacientes que receberam alta vivos entre os grupos prono e supino, apesar das semelhanças na estratégia de ventilação entre os estudos incluídos. Um número significativo de pacientes em nossos estudos incluídos era de obesos com um IMC médio variando de 27,9 a 36,5 kg/m^2 . Uma revisão recente revelou que a obesidade está associada ao aumento da gravidade da doença na pneumonia por COVID-19.⁴⁴ Ni e colegas mostraram que a obesidade estava significativamente associada à redução da mortalidade em pacientes com SDRA clássica.⁴⁵ Assim, nossos achados não podem ser generalizados para SDRA por COVID-19 pacientes que não são obesos, pois a obesidade contribui para uma carga significativa de doenças para pacientes com múltiplas comorbidades. Além disso, a maioria da nossa população incluída eram pacientes idosos (> 60 anos). Zhou e colegas relataram que a taxa de mortalidade de pacientes graves com COVID-19 foi significativamente maior com uma faixa etária aumentada.⁴⁶ No entanto, nossos achados atuais são altamente prematuros em vista do número limitado de estudos com amostra pequena.

A queda na PaCO_2 indicou um aumento da remoção de dióxido de carbono como resultado do recrutamento pulmonar e redução da fração de espaço morto em pacientes com SDRA.⁴⁷ No entanto, nossa revisão não mostrou melhora significativa na PaCO_2 após o uso de ventilação prona no COVID-19 pacientes. A PaCO_2 pode diminuir, permanecer inalterada ou até aumentar, dependendo do efeito resultante da posição prona na ventilação alveolar e na ventilação minuto (a configuração do ventilador de frequência respiratória e volume corrente). Embora a posição prona melhore a correspondência ventilação-perfusão nos pulmões, ela também pode reduzir a complacência da parede torácica, restringindo o movimento da parede torácica anterior e, assim, limitando a excreção de dióxido de carbono.⁴⁸ Assim, o efeito da ventilação prona na PaCO_2 na SDRA tem sido relatado como inconsistente.

Houve várias limitações nesta revisão. Uma das limitações foi a falta de dados de ensaios clínicos randomizados. Nossos estudos incluídos incluíram apenas estudos de coorte retrospectivos ou prospectivos, o que contribuiu para a heterogeneidade metodológica, bem como para o baixo nível de evidência. Nenhum dos estudos relatou as complicações da ventilação prona e supina (por exemplo, úlceras de pressão e obstrução do tubo endotraqueal) em pacientes com COVID-19. Assim, não foi possível avaliar o perfil de segurança da posição prona e supina nos pacientes com COVID-19 sob ventilação mecânica nesta revisão.

Conclusões

Nesta meta-análise, a ventilação prona melhorou a relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ e SpO_2 em pacientes intubados com COVID-19. No entanto, dada a heterogeneidade substancial e

o baixo nível de evidência, mais ensaios clínicos randomizados são necessários para melhorar a certeza das evidências e examinar os eventos adversos da ventilação prona.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse. Esta pesquisa não recebeu nenhuma bolsa específica de agências de financiamento nos setores público, comercial ou sem fins lucrativos.

Reconhecimento

Gostaríamos de agradecer ao Sr. Bryan Allan por revisar o manuscrito.

Materiais complementares

O material suplementar associado a este artigo pode ser encontrado na versão online em doi:10.1016/j.bjane.2022.06.007.

Referências

- Attaway AH, Scheraga RG, Bhimraj A, et al. Severe covid-19 pneumonia: pathogenesis and clinical management. *BMJ*. 2021;372:n436.
- Meng L, Qiu H, Wan L, et al. Intubation and Ventilation amid the COVID-19 Outbreak: Wuhan's Experience. *Anesthesiology*. 2020;132(6):1317-32.
- Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*. 2020;323(16):1574-81.
- Auld SC, Caridi-Scheible M, Blum JM, et al. ICU and Ventilator Mortality Among Critically Ill Adults With Coronavirus Disease 2019. *Crit Care Med*. 2020;48(9):e799-804.
- Munshi L, Del Sorbo L, Adhikari NKJ, et al. Prone Position for Acute Respiratory Distress Syndrome. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Am Thorac Soc*. 2017;14:S280-8.
- Mora-Arteaga JA, Bernal-Ramírez OJ, Rodríguez SJ. The effects of prone position ventilation in patients with acute respiratory distress syndrome. A systematic review and meta-analysis. *Med Intensiva (Engl Ed)*. 2015;39(6):359-72.
- WHO. COVID-19 Clinical management: living guidance. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-1>. [Accessed 1 May 2021]
- Cardona S, Downing J, Alfalasi R, et al. Intubation rate of patients with hypoxia due to COVID-19 treated with awake proning: A meta-analysis. *Am J Emerg Med*. 2021;43:88-96.
- Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, et al. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Wiley-Blackwell; 2019.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ*. 2009;339:b2535.
- Wan X, Wang W, Liu J, et al. Estimating the sample mean and standard deviation from the sample size, median, range and/or interquartile range. *BMC Med Res Methodol*. 2014;14:135.
- Wells GA, Shea B, O'Connor D, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Available from: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp. [Accessed 1 May 2021]
- Khullar R, Shah S, Singh G, et al. Effects of Prone Ventilation on Oxygenation, Inflammation, and Lung Infiltrates in COVID-19 Related Acute Respiratory Distress Syndrome: A Retrospective Cohort Study. *J Clin Med*. 2020;9(12):4129.
- Mittermaier M, Pickerodt P, Kurth F, et al. Evaluation of PEEP and prone positioning in early COVID-19 ARDS. *EclinicalMedicine*. 2020;28:100579.
- Sang L, Zheng X, Zhao Z, et al. Lung Recruitment, Individualized PEEP, and Prone Position Ventilation for COVID-19-Associated Severe ARDS: A Single Center Observational Study. *Front Med (Lausanne)*. 2021;7:603943.
- Astua AJ, Michaels EK, Michaels AJ. Proning During Pandemic: The Rapid Institution of a Safe, Transferable, and Effective Prone Positioning Program at Nychhc/elmhurst Hospital, A Situationally Resource Limited Facility, During the Peak of the Covid 19 Surge. *Res Sq*. 2020.
- Clarke J, Geoghegan P, McEvoy N, et al. Prone positioning improves oxygenation and lung recruitment in patients with SARS-CoV-2 acute respiratory distress syndrome; a single centre cohort study of 20 consecutive patients. *BMC Res Notes*. 2021;14(1):20.
- Doussot A, Ciceron F, Cerutti E, et al. Prone Positioning for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome in COVID-19 Patients by a Dedicated Team: A Safe and Pragmatic Reallocation of Medical and Surgical Work Force in Response to the Outbreak. *Ann Surg*. 2020;272(6):e311-5.
- Abou-Arab O, Haye G, Beyls C, et al. Hypoxemia and prone position in mechanically ventilated COVID-19 patients: a prospective cohort study. *Can J Anaesth*. 2020;68(2):262-3.
- Perier F, Tuffet S, Maraffi T, et al. Effect of Positive End-Expiratory Pressure and Proning on Ventilation and Perfusion in COVID-19 Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(12):1713-7.
- Berrill M. Evaluation of Oxygenation in 129 Proning Sessions in 34 Mechanically Ventilated COVID-19 Patients. *J Intensive Care Med*. 2020;36(2):229-32.
- Douglas IS, Rosenthal CA, Swanson DD, 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.
- Gleissman H, Forsgren A, Andersson E, et al. Prone positioning in mechanically ventilated patients with severe acute respiratory distress syndrome and coronavirus disease 2019. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2021;65(3):360-3.
- Sharp T, Al-Faham Z, Brown M, et al. Prone position in covid-19: Can we tackle rising dead space? *J Intensive Care Soc*. 2020;0(0):1-4.
- Shelhamer M, Wesson PD, Solari IL, et al. Prone Positioning in Moderate to Severe Acute Respiratory Distress Syndrome due to COVID-19: A Cohort Study and Analysis of Physiology. *Res Sq*. 2020.
- Weiss TT, Cerda F, Scott JB, et al. Prone positioning for patients intubated for severe acute respiratory distress syndrome (ARDS) secondary to COVID-19: a retrospective observational cohort study. *Br J Anaesth*. 2020;126(1):48-55.
- Kallet RH. A Comprehensive Review of Prone Position in ARDS. *Respir Care*. 2015;60(11):1660-87.
- Ferrando C, Suarez-Sipmann F, Mellado-Artigas R, et al. Clinical features, ventilatory management, and outcome of ARDS caused by COVID-19 are similar to other causes of ARDS. *Intensive Care Med*. 2020;46(12):2200-11.

29. Stilma W, van Meenen DMP, Valk CMA, et al. Incidence and Practice of Early Prone Positioning in Invasively Ventilated COVID-19 Patients-Insights from the PRoVENT-COVID Observational Study. *J Clin Med*. 2021;10(20).
30. Langer T, Brioni M, Guzzardella A, 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.
31. and C-IGobotRN, Investigators tC-I. Clinical characteristics and day-90 outcomes of 4244 critically ill adults with COVID-19: a prospective cohort study. *Intensive Care Med*. 2021;47(1):60-73.
32. Camporota L, Sanderson B, Dixon A, et al. Outcomes in mechanically ventilated patients with hypoxaemic respiratory failure caused by COVID-19. *Br J Anaesth*. 2020;125(6):e480-3.
33. Guerin C, Reignier J, Richard JC, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2013;368(23):2159-68.
34. Sottile PD, Albert RK, Moss M. Prone Positioning for Nonintubated Patients With COVID-19-Potential Dangers of Extrapolation and Intermediate Outcome Variables. *JAMA Intern Med*. 2022.
35. Sweeney RM, McAuley DF. Acute respiratory distress syndrome. *Lancet*. 2016;388(10058):2416-30.
36. Santamarina MG, Boisier D, Contreras R, et al. COVID-19: a hypothesis regarding the ventilation-perfusion mismatch. *Crit Care*. 2020;24(1):395.
37. Grasselli G, Tonetti T, Protti A, et al. Pathophysiology of COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome: a multicentre prospective observational study. *Lancet Respir Med*. 2020;8(12):1201-8.
38. Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10239):1763-70.
39. Wilson JG, Calfee CS. ARDS Subphenotypes: Understanding a Heterogeneous Syndrome. *Crit Care*. 2020;24(1):102.
40. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*. 2012;307(23):2526-33.
41. Pua SH, Cove ME, Phua J, et al. Association between lung compliance phenotypes and mortality in COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome. *Ann Acad Med Singap*. 2021;50(9):686-94.
42. Pandya A, Kaur NA, Sacher D, et al. Ventilatory Mechanics in Early vs Late Intubation in a Cohort of Coronavirus Disease 2019 Patients With ARDS. *Chest*. 2021;159(2):653-6.
43. Scholten EL, Beitler JR, Prisk GK, et al. Treatment of ARDS With Prone Positioning. *Chest*. 2017;151(1):215-24.
44. Chu Y, Yang J, Shi J, et al. Obesity is associated with increased severity of disease in COVID-19 pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Med Res*. 2020;25(1):64.
45. Ni YN, Luo J, Yu H, et al. Can body mass index predict clinical outcomes for patients with acute lung injury/acute respiratory distress syndrome? A meta-analysis. *Crit Care*. 2017;21(1):36.
46. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-62.
47. Vollenberg R, Matern P, Nowacki T, et al. Prone Position in Mechanically Ventilated COVID-19 Patients: A Multicenter Study. *J Clin Med*. 2021;10(5):1046.
48. Guerin C, Albert RK, Beitler J, et al. Prone position in ARDS patients: why, when, how and for whom. *Intensive Care Med*. 2020;46(12):2385-96.