



Pronação na SDRA por COVID-19: mais prós do que contras

Denise Battaglini¹, Paolo Pelosi^{1,2}, Patricia R M Rocco³

Pacientes com COVID-19 grave podem desenvolver insuficiência respiratória aguda com necessidade de ventilação mecânica.⁽¹⁾ A pronação é uma terapia de resgate para pacientes com SDRA com hipoxemia refratária à ventilação mecânica protetora com F_{IO_2} alta.⁽²⁾

Na SDRA associada a COVID-19, a pronação demonstrou melhorar a oxigenação e está associada a melhores desfechos. A melhora da oxigenação e a redução do risco de lesão pulmonar induzida pela ventilação mecânica podem ser explicadas por uma distribuição mais homogênea das pressões transpulmonares, que abre as áreas atelectásicas dorsais, reduzindo o estresse pulmonar regional.⁽³⁾

Na SDRA por COVID-19, diferentes fenótipos foram propostos.⁽⁴⁾ No fenótipo 1, o peso pulmonar e a complacência pulmonar podem se encontrar relativamente normais, o recrutamento alveolar é mínimo, e a hipoxemia se deve principalmente ao aumento de regiões pulmonares com baixa relação ventilação/perfusão.⁽⁴⁾ Por outro lado, no fenótipo 2, o peso pulmonar se encontra aumentado, a complacência pulmonar se encontra marcadamente reduzida, o recrutamento alveolar é variável, e a hipoxemia se deve principalmente ao aumento do *shunt* verdadeiro. Ambos os fenótipos são caracterizados por aumento do desperdício ventilatório (alta ventilação do espaço morto e regiões pulmonares com alta relação ventilação/perfusão).⁽⁵⁾ Portanto, os efeitos da pronação na SDRA por COVID-19 podem diferir daqueles observados na SDRA associada a COVID-19. Até o momento, poucos ensaios clínicos randomizados relataram benefícios da pronação na SDRA por COVID-19.

Em um estudo publicado nesta edição do Jornal Brasileiro de Pneumologia, Cunha et al.⁽⁶⁾ tiveram como objetivo identificar fatores que levam a uma resposta positiva da oxigenação e preditores de mortalidade após a pronação em pacientes com COVID-19 em ventilação mecânica. Foi realizado um estudo de coorte multicêntrico em sete hospitais brasileiros, incluindo pacientes com diagnóstico suspeito ou confirmado de COVID-19 que estavam em ventilação mecânica invasiva, apresentavam $PaO_2/F_{IO_2} < 150$ mmHg e foram posicionados em pronação. Uma melhora na relação PaO_2/F_{IO_2} de pelo menos 20 mmHg após a primeira sessão de pronação foi definida como resposta positiva. Dos 574 pacientes estudados, 412 (72%) apresentaram resposta positiva à primeira sessão de pronação. A regressão logística múltipla mostrou que os “respondedores” apresentaram menores pontuações no *Simplified Acute Physiology Score III* e no *SOFA*, menores

níveis de dímero D e menor relação PaO_2/F_{IO_2} basal. Idade, tempo até a primeira sessão de pronação, número de sessões, comprometimento pulmonar e imunossupressão foram associadas a maior mortalidade. No geral, embora a pronação tenha levado à melhora da oxigenação, essa melhora não foi associada à melhor sobrevida.

A definição de “respondedores” em pacientes com COVID-19 é heterogênea entre os estudos,⁽⁷⁻⁹⁾ incluindo o uso de diferentes limiares para resposta da oxigenação (por exemplo, aumento da $PaO_2/F_{IO_2} \geq 20$ mmHg; aumento da $PaO_2/F_{IO_2} \geq$ a mediana da variação percentual da PaO_2/F_{IO_2} ; $PaO_2/F_{IO_2} \geq 150$ mmHg após o retorno à posição supina) e o uso da razão ventilatória.

O impacto da melhora da oxigenação durante a pronação nos desfechos definitivos é controverso. Um efeito benéfico da pronação precoce na sobrevida foi relatado em pacientes com $PaO_2/F_{IO_2} \leq 150$ mmHg ou $PaO_2/F_{IO_2} \leq 100$ mmHg.⁽⁷⁾ Outros autores^(8,9) encontraram maior mortalidade em não respondedores (Tabela 1). No estudo de Cunha et al.,⁽⁶⁾ a pronação aumentou a oxigenação e a FR, mas não foi associada a melhora da mecânica do sistema respiratório (complacência, pressão de distensão ou pressão de platô).

Nos respondedores, a pronação promove recrutamento alveolar com maior perfusão regional das áreas dorsais. Nos não respondedores, a pronação não redistribui as densidades pulmonares, e a perfusão é redistribuída principalmente para as regiões dependentes do pulmão. No fenótipo 2 da COVID-19, a oxigenação pode melhorar em virtude da redistribuição do fluxo sanguíneo pulmonar das regiões dorsais do pulmão para as ventrais, mas não em virtude de um recrutamento alveolar efetivo.⁽¹⁰⁾

Os dados sugerem que o uso precoce da pronação e o número de sessões de pronação podem estar associados a melhores desfechos.^(11,12) No estudo de Cunha et al.,⁽⁶⁾ o tempo até a pronação não foi fixado nem definido a priori, o que pode explicar os não respondedores cuja primeira sessão de pronação ocorreu tardiamente no curso da COVID-19, embora o número de sessões não tenha diferido entre não respondedores e respondedores. Isso pode ser explicado pelo fato de os clínicos desempenharem um papel crucial na tomada de decisão, individualizando o momento e o número de sessões. Na maioria dos estudos anteriores, a decisão sobre a pronação dos pacientes ficou a critério do médico assistente em vez de ser padronizada entre os centros (Tabela 1).

Dados sobre o momento da intubação foram relatados. No entanto, o momento ideal da intubação tornou-se pedra

1. Departamento di Anestesia e Rianimazione, Policlinico San Martino, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico – IRCCS – per l’Oncologia e le Neuroscienze, Genova, Italia.

2. Dipartimento di Scienze Chirurgiche e Diagnostiche Integrate, Università degli Studi di Genova, Genova, Italia.

3. Laboratório de Investigação Pulmonar, Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ – Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

Tabela 1. Relatos de caso e estudos clínicos sobre pronação em pacientes com SDRA por COVID-19. *

Estudo	Número de pacientes pronados	Desenho do estudo	Início da pronação	Tempo de pronação	Número de sessões de pronação	Oxigenação	Mecânica pulmonar	Mortalidade
Dell'Anna et al. ⁽¹⁴⁾	9	Série de casos unicêntrica	NR	NR	NR	A pronação aumentou a PaO_2/FiO_2 em comparação com a supinação	A pronação diminuiu a fração de <i>shunt</i> pulmonar em comparação com a supinação	NR
Concha et al. ⁽¹⁵⁾	17	Série de casos unicêntrica	1º dia	46 ± 18 h	3 ± 1	NR	Não foram encontradas diferenças claras entre a supinação e a pronação	17,65%
Lucchini et al. ⁽¹⁶⁾	96	Retrospectivo unicêntrico	8 (4-45) h	18 (16-32) h (padrão < 24 h; estendida > 24 h)	1 ciclo em 31%, 2 ciclos em 22%, 3 em 17%, > 3 em 30%	Foram detectadas alterações significativas na PaO_2/FiO_2 antes e após a pronação	NR	18%
Rossi et al. ⁽¹⁰⁾	25	Série de casos unicêntrica	NR	NR	NR	A PaO_2/FiO_2 não se alterou significativamente entre a supinação e a pronação	Razão ventilatória, V_e/V_T , P_{pico} , $P_{platô}$, ΔP e C_{sr} se alteraram entre a supinação e a pronação	32%
Binda et al. ⁽¹⁷⁾	34	Prospectivo unicêntrico	NR	72 (60-83) h	NR	NR	NR	NR
Stilma et al. ⁽¹⁸⁾	438	Prospectivo observacional multicêntrico	0 (0-1)	16 (11-23) h nos pacientes com indicação para pronação 14 (10-19) h nos pacientes sem indicação para pronação	NR	$PaO_2/FiO_2 \leq 150$ mmHg foi encontrada em 90 (38,8) dos pacientes do grupo sem indicação+não pronação e em 104 (47,9) daqueles do grupo sem indicação+pronação, bem como em 56 (87,5) daqueles do grupo indicação+não pronação e em 189 (85,5) daqueles do grupo indicação+pronação	Foram encontradas alterações significativas na P_{pico} entre os pacientes do grupo sem indicação+não pronação vs. aqueles do grupo sem indicação+pronação Foram encontradas diferenças na ΔP , C_{sr} e FR entre aqueles do grupo indicação+não pronação vs. aqueles do grupo indicação+pronação	28,6% no grupo sem indicação+pronação vs. 31,3% no grupo sem indicação+não pronação 41,3% no grupo indicação+não pronação vs. 34,1% no grupo indicação+pronação

Continua...▶

Tabela 1. Relatos de caso e estudos clínicos sobre pronatação em pacientes com SDRa por COVID-19.* (Continuação...)

Estudo	Número de pacientes pronados	Desenho do estudo	Início da pronatação	Tempo de pronatação	Número de sessões de pronatação	Oxigenação	Mecânica pulmonar	Mortalidade
Oujidi et al. ⁽¹⁹⁾	23 pacientes em ECMO	Retrospectivo unicêntrico	NR	16 h	NR	A PaO ₂ /FiO ₂ melhorou significativamente após a pronatação durante a ECMO	V _T , P _{platô} e FiO ₂ foram significativamente maiores antes do que após a pronatação	NR
Longino et al. ⁽²⁰⁾	27 de 49	Retrospectivo multicêntrico	NR	NR	NR	A PaO ₂ /FiO ₂ no grupo pronatação foi menor do que a no grupo não pronatação	A C _{sr} no grupo pronatação foi menor do 1 ^o -10 ^o dia, mas maior do 1 ^o -35 ^o dia	NR
Park et al. ⁽²¹⁾	23 pacientes com SDRa por COVID-19 vs. 45 pacientes com SDRa não COVID-19	Retrospectivo unicêntrico	9 (4-12) dias no grupo COVID-19	18 (17-19) h no grupo COVID-19 vs. 18 (16-19) h no grupo não COVID-19	4 (3-9) no grupo COVID-19 vs. 2 (1-4) no grupo não COVID-19	A PaO ₂ /FiO ₂ foi de 107 (92-132) mmHg no grupo COVID-19 vs. 96 (74-120) mmHg no grupo não COVID-19	ΔP, FR e V _E foram maiores no grupo não COVID-19; a C _{sr} estática foi maior no grupo COVID-19	21,7% no grupo COVID-19 vs. 73,8% no grupo não COVID-19
Rezoagli et al. ⁽²²⁾	23, pronatação padrão (16 h) vs. 15, pronatação prolongada (40 h)	Retrospectivo unicêntrico	NR	No geral, 76 ± 45 h, padrão vs. 118 ± 79 h, prolongada Cada ciclo, 17 ± 3 h, padrão vs. 39 ± 6 h, prolongada	4 (2-5), padrão vs. 2 (2-4), prolongada	A oxigenação melhorou durante a pronatação e após a ressupinação em comparação com o momento basal	Não foram encontradas diferenças significativas na mecânica	22%, padrão vs. 33% prolongada
Cour et al. ⁽²³⁾	18 (9 baixos respondedores vs. 9 altos respondedores)	Série de casos unicêntrica	NR	NR	1 (0-2)	Nos altos respondedores, a PaO ₂ /FiO ₂ melhorou entre a supinação e a ressupinação após pronatação; isso não aconteceu nos baixos respondedores	Foram encontrados aumento da C _{sr} e redução da razão ventilatória com melhora da oxigenação nos respondedores durante a pronatação	NR

Continua...▶

Tabela 1. Relatos de caso e estudos clínicos sobre pronação em pacientes com SDRA por COVID-19.* (Continuação...)

Estudo	Número de pacientes pronados	Desenho do estudo	Início da pronação	Tempo de pronação	Número de sessões de pronação	Oxigenação	Mecânica pulmonar	Mortalidade
Scaramuzzo et al. ⁽⁹⁾	191 (96 respondedores vs. 95 não respondedores)	Prospectivo observacional multicêntrico	NR	16,0 (16,0-16,7) h nos respondedores vs. 16 (16-17) h nos não respondedores	NR	A PaO ₂ /FiO ₂ melhorou após a pronação: 100% (67-155 mmHg) nos respondedores vs. 19% (3-31 mmHg) nos não respondedores	Os não respondedores apresentaram menor C _{sr} na posição supina e maior Pplatô	33,3% nos respondedores vs. 53,7% nos não respondedores
Liu et al. ⁽²⁴⁾	29 (13, pronação precoce vs. 16, pronação controle)	Retrospectivo observacional unicêntrico	Em até 24 h no grupo precoce vs. após o 3º dia no grupo controle	NR	NR	A PaO ₂ /FiO ₂ melhorou mais no grupo precoce, mas foi observada melhora em ambos os grupos após a pronação	A FR melhorou no grupo precoce	0% em ambos os grupos
Langer et al. ⁽⁶⁾	648 pacientes pronados vs. 409 pacientes não pronados	Retrospectivo observacional multicêntrico	NR	18,6 (16-22) h no subgrupo de 78 pacientes	NR	A PaO ₂ /FiO ₂ melhorou após a pronação e diminuiu após a ressupinação no subgrupo de 78 pacientes (61 respondedores vs. 17 não respondedores)	A Pplatô foi maior no grupo pronação No subgrupo de 78 pacientes, C _{sr} e razão ventilatória não se alteraram com a pronação, a FR aumentou entre a supinação e a pronação	Mortalidade hospitalar: 45% no grupo pronação vs. 33% no grupo não pronação Mortalidade na UTI: 41% no grupo pronação vs. 28% no grupo não pronação
Vollenberg et al. ⁽²⁵⁾	13	Retrospectivo observacional multicêntrico	NR	NR	1-6	Nos respondedores, a PaO ₂ /FiO ₂ melhorou em 38,4%	ΔP e Pplatô foram maiores nos não respondedores; a C _{sr} foi maior nos respondedores	A mortalidade foi maior entre os não respondedores (65%) do que entre os respondedores (38%)
Mathews et al. ⁽⁷⁾	702 pacientes pronados vs. 1.636 pacientes não pronados	Prospectivo observacional multicêntrico	Nos primeiros 2 dias de internação na UTI	NR	NR	A PaO ₂ /FiO ₂ melhorou significativamente com a pronação	NR	46,6% no grupo pronação vs. 47,3% no grupo não pronação

Continua...▶

Tabela 1. Relatos de caso e estudos clínicos sobre pronatação em pacientes com SDRA por COVID-19.* (Continuação...)

Estudo	Número de pacientes pronados	Desenho do estudo	Início da pronatação	Tempo de pronatação	Número de sessões de pronatação	Oxigenação	Mecânica pulmonar	Mortalidade
Sang et al. ⁽²⁶⁾	20	Retrospectivo observacional unicêntrico	NR	NR	NR	A PaO ₂ melhorou com a pronatação	A C _{sp} estática melhorou com a pronatação	NR
Clarke et al. ⁽²⁷⁾	20	Prospectivo observacional unicêntrico	1,00 (1,00-1,75) dia	16,2 (15,6-17,4) h	NR	A PaO ₂ /FiO ₂ melhorou significativamente antes e após a pronatação	Não foram encontradas diferenças na C _{sp} antes vs. após a pronatação	15%
Douglas et al. ⁽²⁸⁾	61 (42 sobreviventes vs. 19 não sobreviventes)	Retrospectivo observacional unicêntrico	0,28 (0,11-0,80) dia	4,44 (1,97-6,24) dias nos sobreviventes vs. 3,99 (3,00-9,48) dias nos não sobreviventes	1 sessão em 31 sobreviventes (50,8) e em 15 não sobreviventes (24,6); 2 sessões em 7 sobreviventes (11,5) e em 4 não sobreviventes (6,6); 3 sessões em 3 sobreviventes (4,9) vs. em 1 não sobrevivente (1,6)	A PaO ₂ /FiO ₂ foi maior nos sobreviventes vs. não sobreviventes	NR	68,85%
Shelhamer et al. ⁽²⁹⁾	62 pacientes pronados vs. 199 pacientes não pronados	NR	NR	NR	NR	A PaO ₂ /FiO ₂ melhorou após a pronatação	NR	77,4% no grupo pronatação vs. 83,9% no grupo não pronatação
Gleissman et al. ⁽³⁰⁾	44	Retrospectivo observacional unicêntrico	NR	14 (12-17) h	NR	A PaO ₂ /FiO ₂ melhorou após a pronatação	Não foram relatadas alterações significativas	NR
Weiss et al. ⁽³¹⁾	42 (26 respondedores vs. 16 não respondedores)	Retrospectivo observacional unicêntrico	NR	16 (16-17) h	3 (2-6)	A PaO ₂ /FiO ₂ melhorou após a pronatação e permaneceu assim após a ressupinação	Não foram encontradas diferenças entre respondedores e não respondedores	26%

Continua...▶

Tabela 1. Relatos de caso e estudos clínicos sobre pronação em pacientes com SDRA por COVID-19. * (Continuação...)

Estudo	Número de pacientes pronados	Desenho do estudo	Início da pronação	Tempo de pronação	Número de sessões de pronação	Oxigenação	Mecânica pulmonar	Mortalidade
Abou-Arab et al. ⁽³²⁾	25	Observacional unicêntrico	NR	NR	NR	A PaO ₂ /FiO ₂ melhorou após a pronação	C _{sp} , Pplatô e razão ventilatória permaneceram inalteradas antes e após a pronação	16%
Bernil ⁽³³⁾	34	Retrospectivo observacional unicêntrico	23,0 ± 62,7 h	63,5 ± 38,2 h; cada paciente, 16,5 ± 2,7 h	4,0 ± 2,4	A PaO ₂ /FiO ₂ melhorou após a pronação	Não foram relatadas alterações em relação ao momento basal	NR
Zang et al. ⁽³⁴⁾	23 pacientes pronados vs. 37 pacientes não pronados	Prospectivo observacional unicêntrico	NR	NR	NR	A SpO ₂ e o índice ROX aumentaram entre a supinação e a pronação	Não avaliada	43,5% no grupo pronação vs. 75,7% no grupo não pronação
Garcia et al. ⁽³⁵⁾	14 pacientes em ECMO (11 pacientes em ECMO apenas)	Retrospectivo observacional unicêntrico	NR	NR	NR	A PaO ₂ /FiO ₂ melhorou após a pronação	V _T , Pplatô, C _{sp} e ΔP permaneceram inalteradas entre a supinação e a pronação	78,6% no grupo pronação+ECMO vs. 27,3% no grupo ECMO apenas
Carsetti et al. ⁽³⁶⁾	6	Série de casos unicêntrica	NR	16 h, padrão; 36 h, prolongada	NR	A PaO ₂ /FiO ₂ melhorou após a pronação e após a ressupinação	Foram encontradas alterações na FR A C _{sp} não se alterou	NR

NR: não relatado(a); Ppico: pressão de pico; Pplatô: pressão de distensão; ΔP: complacência do sistema respiratório; ECMO: extracorporeal membrane oxygenation; e índice ROX: relação SpO₂/FiO₂ dividida pela FR. *Valores expressos em n, n (%), média ± dp ou mediana (IIQ).

angular no tratamento da COVID-19 e, sabidamente, está associado aos desfechos. Pacientes com o fenótipo 1 da COVID-19 podem se beneficiar inicialmente do suporte respiratório não invasivo, pois respondem melhor a maior F_{IO_2} e a níveis moderados de PEEP fornecidos pela CPAP não invasiva.⁽¹³⁾ Por outro lado, a piora da oxigenação durante o suporte respiratório não invasivo ou a presença do fenótipo 2 da COVID-19 requer intubação imediata e precoce e ventilação mecânica invasiva.

Cunha et al.⁽⁶⁾ listaram algumas limitações de seu estudo, incluindo o desenho retrospectivo (nem todos os dados puderam ser encontrados nos prontuários médicos eletrônicos, e não conseguiram controlar a prescrição e o momento da pronação), a ausência de uma análise de poder a priori ou um protocolo pré-planejado, o pequeno tamanho da amostra, a falta de grupos controle e a falta de descrição de outras terapias de resgate (por exemplo, óxido nítrico inalatório, manobras de recrutamento e oxigenação por membrana extracorpórea), que podem afetar os desfechos dos pacientes.

A mortalidade geral no estudo de Cunha et al.⁽⁶⁾ foi de 69,3%, o que sugere que esses pacientes com

COVID-19 grave apresentam alto risco de morte. Essa taxa de mortalidade é alta em comparação com as relatadas em outros estudos envolvendo pacientes com COVID-19 submetidos à pronação (Tabela 1). A pronação é apenas uma parte do conceito terapêutico que inclui uma sofisticada estratégia ventilatória, controle rigoroso do balanço hídrico e manejo hemodinâmico exclusivo, todos os quais podem afetar os desfechos.⁽³⁾

Em conclusão, o estudo de Cunha et al.⁽⁶⁾ aprimora nossos conhecimentos sobre o uso da pronação em pacientes com COVID-19 com insuficiência respiratória hipoxêmica grave, sugerindo que essa manobra deva ser utilizada precocemente, independentemente da resposta da oxigenação. No entanto, seus achados não podem ser generalizados sem confirmação em estudos controlados randomizados maiores.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

DB: revisão e aprovação do manuscrito final. PP e PRMR: autoria sênior e aprovação do manuscrito final.

CONFLITO DE INTERESSE

Não declarado.

REFERÊNCIAS

- Robba C, Battaglini D, Ball L, Patroniti N, Loconte M, Brunetti I, et al. Distinct phenotypes require distinct respiratory management strategies in severe COVID-19. *Respir Physiol Neurobiol*. 2020;279:103455. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2020.103455>
- Gattinoni L, Camporota L, Marini JJ. Prone Position and COVID-19: Mechanisms and Effects [published online ahead of print, 2022 Feb 7]. *Crit Care Med*. 2022;10.1097/CCM.0000000000005486. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000005486>
- Senzi A, Bindi M, Cappellini I, Zamidei L, Consales G. COVID-19 and VILI: developing a mobile app for measurement of mechanical power at a glance. *Intensive Care Med Exp*. 2021;9(1):6. <https://doi.org/10.1186/s40635-021-00372-0>
- Ball L, Serpa Neto A, Trifiletti V, Mandelli M, Firpo I, Robba C, et al. Effects of higher PEEP and recruitment manoeuvres on mortality in patients with ARDS: a systematic review, meta-analysis, meta-regression and trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Intensive Care Med Exp*. 2020;8(Suppl 1):39. <https://doi.org/10.1186/s40635-020-00322-2>
- Ball L, Robba C, Maiello L, Herrmann J, Gerard SE, Xin Y, et al. Computed tomography assessment of PEEP-induced alveolar recruitment in patients with severe COVID-19 pneumonia. *Crit Care*. 2021;25(1):81. <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03477-w>
- Cunha MCA, Schardong J, Righi NC, Lunardi AC, Sant'Anna GN, Isensee LP, et al. Impact of prone positioning on patients with COVID-19 and ARDS on invasive mechanical ventilation: a multicenter cohort study. *J Bras Pneumol*. 2022;48(2):e20210374.
- Mathews KS, Soh H, Shaefi S, Wang W, Bose S, Coca S, et al. Prone Positioning and Survival in Mechanically Ventilated Patients With Coronavirus Disease 2019-Related Respiratory Failure. *Crit Care Med*. 2021;49(7):1026-1037. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004938>
- Langer T, Brioni M, Guzzardella A, Carlesso E, Cabrini L, Castelli G, et al. Prone position in intubated, mechanically ventilated patients with COVID-19: a multi-centric study of more than 1000 patients. *Crit Care*. 2021;25(1):128. <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03552-2>
- Scaramuzzo G, Gamberini L, Tonetti T, Zani G, Ottaviani I, Mazzoli CA, et al. Sustained oxygenation improvement after first prone positioning is associated with liberation from mechanical ventilation and mortality in critically ill COVID-19 patients: a cohort study. *Ann Intensive Care*. 2021;11(1):63. <https://doi.org/10.1186/s13613-021-00853-1>
- Rossi S, Palumbo MM, Sverzellati N, Busana M, Malchiodi L, Bresciani P, et al. Mechanisms of oxygenation responses to proning and recruitment in COVID-19 pneumonia. *Intensive Care Med*. 2022;48(1):56-66. <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06562-4>
- Park SY, Kim HJ, Yoo KH, Park YB, Kim SW, Lee SJ, et al. The efficacy and safety of prone positioning in adults patients with acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Thorac Dis*. 2015;7(3):356-367.
- Munshi L, Del Sorbo L, Adhikari NKJ, Hodgson CL, Wunsch H, Meade MO, et al. Prone Position for Acute Respiratory Distress Syndrome. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Am Thorac Soc*. 2017;14(Supplement_4):S280-S288. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201704-343OT>
- Perkins GD, Ji C, Connolly BA, Couper K, Lall R, Baillie JK, et al. Effect of Noninvasive Respiratory Strategies on Intubation or Mortality Among Patients With Acute Hypoxemic Respiratory Failure and COVID-19: The RECOVERY-RS Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2022;327(6):546-558. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.0028>
- Dell'Anna AM, Carelli S, Cicetti M, Stella C, Bongiovanni F, Natalini D, et al. Hemodynamic response to positive end-expiratory pressure and prone position in COVID-19 ARDS. *Respir Physiol Neurobiol*. 2022;298:103844. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2022.103844>
- Concha P, Tresos-Geira M, Esteve-Sala C, Prades-Berenguer C, Domingo-Marco J, Roche-Campo F. Invasive mechanical ventilation and prolonged prone position during the COVID-19 pandemic. *Med Intensiva (Engl Ed)*. 2021;S2173-5727(21)00181-8. <https://doi.org/10.1016/j.medine.2021.12.002>
- Lucchini A, Russotto V, Barreca N, Villa M, Casarelli G, Marcolin Y, et al. Short and long-term complications due to standard and extended prone position cycles in CoViD-19 patients. *Intensive Crit Care Nurs*. 2021;103158. <https://doi.org/10.1016/j.iccn.2021.103158>
- Binda F, Rossi V, Gambazza S, Privitera E, Galazzi A, Marelli F, et al. Muscle strength and functional outcome after prone positioning in COVID-19 ICU survivors. *Intensive Crit Care Nurs*. 2021;103160. <https://doi.org/10.1016/j.iccn.2021.103160>
- Stilma W, van Meenen DMP, Valk CMA, de Bruin H, Paulus F, Serpa Neto A, 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):4783. <https://doi.org/10.3390/jcm10204783>

19. Oujidi Y, Bensaïd A, Melhouai I, Jakhjouk DD, Kherroubi L, Bkiyar H, et al. Prone position during ECMO in patients with COVID-19 in Morocco: Case series. *Ann Med Surg (Lond)*. 2021;69:102769. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2021.102769>
20. Longino A, Riveros T, Risa E, Hebert C, Krieger J, Coppess S, et al. Respiratory Mechanics in a Cohort of Critically Ill Subjects With COVID-19 Infection. *Respir Care*. 2021;66(10):1601-1609. <https://doi.org/10.4187/respcare.09064>
21. Park J, Lee HY, Lee J, Lee SM. Effect of prone positioning on oxygenation and static respiratory system compliance in COVID-19 ARDS vs. non-COVID ARDS. *Respir Res*. 2021;22(1):220. <https://doi.org/10.1186/s12931-021-01819-4>
22. Rezoagli E, Mariani I, Rona R, Foti G, Bellani G. Difference between prolonged versus standard duration of prone position in COVID-19 patients: a retrospective study. *Minerva Anestesiol*. 2021;87(12):1383-1385. <https://doi.org/10.23736/S0375-9393.21.15864-X>
23. Cour M, Bussy D, Stevic N, Argaud L, Guérin C. Differential effects of prone position in COVID-19-related ARDS in low and high recruiters. *Intensive Care Med*. 2021;47(9):1044-1046. <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06466-3>
24. Liu X, Liu H, Lan Q, Zheng X, Duan J, Zeng F. Early prone positioning therapy for patients with mild COVID-19 disease. *Med Clin (Engl Ed)*. 2021;156(8):386-389. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.11.036>
25. Vollenberg R, Matern P, Nowacki T, Fuhrmann V, Padberg JS, Ochs K, et al. Prone Position in Mechanically Ventilated COVID-19 Patients: A Multicenter Study. *J Clin Med*. 2021;10(5):1046. <https://doi.org/10.3390/jcm10051046>
26. Sang L, Zheng X, Zhao Z, Zhong M, Jiang L, Huang Y, 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. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.603943>
27. Clarke J, Geoghegan P, McEvoy N, Boylan M, Ní Choiléáin O, Mulligan M, 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. <https://doi.org/10.1186/s13104-020-05426-2>
28. Douglas IS, Rosenthal CA, Swanson DD, Hiller T, Oakes J, Bach J, et al. Safety and Outcomes of Prolonged Usual Care Prone Position Mechanical Ventilation to Treat Acute Coronavirus Disease 2019 Hypoxemic Respiratory Failure. *Crit Care Med*. 2021;49(3):490-502. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004818>
29. Shelhamer MC, Wesson PD, Solari IL, Jensen DL, Steele WA, Dimitrov VG, et al. Prone Positioning in Moderate to Severe Acute Respiratory Distress Syndrome Due to COVID-19: A Cohort Study and Analysis of Physiology. *J Intensive Care Med*. 2021;36(2):241-252. <https://doi.org/10.1177/0885066620980399>
30. Gleissman H, Forsgren A, Andersson E, Lindqvist E, Lipka Falck A, Cronhjort M, et al. Prone positioning in mechanically ventilated patients with severe acute respiratory distress syndrome and coronavirus disease 2019. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2021;65(3):360-363. <https://doi.org/10.1111/aas.13741>
31. Weiss TT, Cerda F, Scott JB, Kaur R, Sungurlu S, Mirza SH, 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*. 2021;126(1):48-55. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2020.09.042>
32. Abou-Arab O, Haye G, Beyls C, Huette P, Roger PA, Guilbart M, et al. Hypoxemia and prone position in mechanically ventilated COVID-19 patients: a prospective cohort study [published correction appears in *Can J Anaesth*. 2020 Dec 18;]. *Can J Anaesth*. 2021;68(2):262-263. <https://doi.org/10.1007/s12630-020-01844-9>
33. Berrill M. Evaluation of Oxygenation in 129 Prone Sessions in 34 Mechanically Ventilated COVID-19 Patients. *J Intensive Care Med*. 2021;36(2):229-232. <https://doi.org/10.1177/0885066620955137>
34. Zang X, Wang Q, Zhou H, Liu S, Xue X; COVID-19 Early Prone Position Study Group. Efficacy of early prone position for COVID-19 patients with severe hypoxia: a single-center prospective cohort study. *Intensive Care Med*. 2020;46(10):1927-1929. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06182-4>
35. Garcia B, Cousin N, Bourel C, Jourdain M, Poissy J, Duburcq T, et al. Prone positioning under VV-ECMO in SARS-CoV-2-induced acute respiratory distress syndrome. *Crit Care*. 2020;24(1):428. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03162-4>
36. Carsetti A, Damia Paciarini A, Marini B, Pantanetti S, Adrario E, Donati A. Prolonged prone position ventilation for SARS-CoV-2 patients is feasible and effective. *Crit Care*. 2020;24(1):225. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-02956-w>