



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE:  
CARDIOLOGIA E CIÊNCIAS CARDIOVASCULARES

MARIANA BERGER DO ROSÁRIO

MANOBRA DE PRONA ESTENDIDA NA SÍNDROME DO DESCONFORTO  
RESPIRATÓRIO AGUDO POR COVID-19: REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE

Porto Alegre

2024

MARIANA BERGER DO ROSÁRIO

MANOBRA DE PRONA ESTENDIDA NA SÍNDROME DO DESCONFORTO  
RESPIRATÓRIO AGUDO POR COVID-19: REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE

*Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Cardiologia*

Orientador: Márcio Manozzo Boniatti  
Coorientadora: Vanessa Martins de Oliveira

Porto Alegre

2024

### CIP - Catalogação na Publicação

do Rosário, Mariana Berger  
Manobra de prona estendida na Síndrome do  
Desconforto Respiratório Agudo por Covid-19: revisão  
sistemática e metanálise / Mariana Berger do Rosário.  
-- 2024.  
62 f.  
Orientador: Marcio Manozzo Boniatti.

Coorientadora: Vanessa Martins de Oliveira.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do  
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de  
Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e  
Ciências Cardiovasculares, Porto Alegre, BR-RS, 2024.

1. Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo. 2.  
Posição Prona. 3. Ventilação Mecânica. 4. Metanálise.  
5. Revisão Sistemática. I. Boniatti, Marcio Manozzo,  
orient. II. de Oliveira, Vanessa Martins, coorient.  
III. Título.

MARIANA BERGER DO ROSÁRIO

MANOBRA DE PRONA ESTENDIDA NA SÍNDROME DO DESCONFORTO  
RESPIRATÓRIO AGUDO POR COVID-19: REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito para a obtenção do título de Mestre em Cardiologia.

Aprovado em 22 de outubro de 2024.

BANCA EXAMINADORA

**Profa. Dra. Marina Verçoza Viana**

Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)

**Prof. Dr. Thiago Costa Lisboa**

Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)

**Profa. Dra. Roselaine Pinheiro de Oliveira**

Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA)

## AGRADECIMENTOS

*A Profa. Silvia Regina Rios Vieira, minha orientadora inicial, que tornou tudo isso possível. Agradeço pela contribuição e pela abertura de portas para a continuidade do meu trabalho.*

*Ao Prof. Marcio Manozzo Boniatti, que assumiu a orientação com competência e prontidão, proporcionando valiosas orientações e conselhos para a conclusão deste trabalho.*

*À Dra. Vanessa Martins de Oliveira, minha coorientadora, que esteve comigo ao longo de toda essa jornada. Sua colaboração e apoio foram decisivos. Sua orientação técnica e seu conhecimento profundo sobre o tema foram inestimáveis para o progresso desta pesquisa.*

*À Prof. Patrícia Klarmann Ziegelmann, que me ensinou a realizar metanálise e me inspirou a realizar este trabalho. Sem seus ensinamentos, nada disso seria possível.*

*Ao Dr. Iuri Christmann Wawrzeniak, por todo o conhecimento compartilhado e pelo apoio contínuo ao longo dessa jornada. Seu carinho e incentivo foram muito importantes para mim.*

*Ao Diogo Warpechowski da Silva, não só pelo apoio e colaboração, mas também pela paciência e compreensão inabaláveis durante esse intenso período.*

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<b>Covid-19</b>	Doença pelo Coronavírus 2019
<b>CO<sub>2</sub></b>	Dióxido de carbono
<b>ECR</b>	Ensaio Clínico Randomizado
<b>FiO<sub>2</sub></b>	Fração Inspirada de Oxigênio
<b>IMC</b>	Índice de Massa Corpórea
<b>LP</b>	Lesão por Pressão
<b>PEEP</b>	Pressão Positiva Expiratória Final
<b>PF</b>	Relação PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>
<b>PP</b>	Posição Prona
<b>SDRA</b>	Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo
<b>TC</b>	Tomografia Computadorizada
<b>UTI</b>	Unidade de Terapia Intensiva
<b>VILI</b>	Lesão pulmonar induzida pela ventilação
<b>VM</b>	Ventilação Mecânica

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>9</b>
1.1 JUSTIFICATIVA.....	11
1.2 OBJETIVOS.....	12
<b>2 REVISÃO DE LITERATURA.....</b>	<b>13</b>
2.1 A SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA DO ADULTO.....	13
2.2 VENTILAÇÃO EM POSIÇÃO PRONA NA SDRA.....	14
2.3 MANOBRA DE PRONA ESTENDIDA.....	17
<b>3 REFERÊNCIAS DA REVISÃO DE LITERATURA.....</b>	<b>21</b>
<b>4 ARTIGO.....</b>	<b>27</b>
4.1 MATERIAL SUPLEMENTAR.....	44

## 1 INTRODUÇÃO

A Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA), descrita pela primeira vez em 1967, cursa com hipoxemia de início agudo e edema pulmonar bilateral por aumento da permeabilidade alvéolo-capilar (Ashbaugh et al. 1967). As causas mais comuns descritas associadas a esta síndrome são pneumonia, trauma, pós operatório, sepse e broncoaspiração; estas causas devem ser identificadas e revertidas para a resolução do quadro pulmonar.

Estima-se que 10-20% dos pacientes admitidos em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) apresentam ou irão desenvolver SDRA ao longo da sua internação, com mortalidade estimada de 40-60% dos casos, mantendo-se elevada a despeito das evoluções tecnológicas e melhor entendimento de ventilação mecânica (Bellani et al. 2016). Além do tratamento da doença de base, algumas estratégias de suporte foram estudadas ao longo dos últimos 50 anos, entretanto poucas demonstraram eficácia na redução da mortalidade, sendo a manobra de prona uma delas (Henderson et al. 2017; Tonelli et al. 2014, Guerin et al. 2013).

A manobra de prona refere-se à estratégia de ventilação mecânica com o paciente deitado na posição de decúbito ventral, e é estudada para o tratamento da SDRA desde 1974 (Bryan 1974; W. W. Douglas et al. 1977; Piehl e Brown 1976), podendo melhorar a hipoxemia em até 70% dos casos (Gattinoni et al. 2001). Os mecanismos de melhora da hipoxemia incluem a redistribuição mais homogênea nas pressões transpulmonares, redução das áreas de atelectasia pulmonar e melhora da relação ventilação/perfusão.

Até 2013, os cinco grandes estudos em posição prona demonstraram melhora da hipoxemia e da mecânica ventilatória, mas não da mortalidade (Taccone et al. 2009; Mancebo et al. 2006; Guerin et al. 2004; Gattinoni et al. 2001). Em 2013, o estudo PROSEVA (Guérin et al. 2013) demonstrou redução de mortalidade na SDRA ao associar a ventilação protetora à manobra de prona por 16 horas. Desde então, a posição prona, antes restrita aos casos de hipoxemia refratária, passou a ser o tratamento de primeira linha para pacientes com SDRA moderada à grave, definida por relação  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  (PF)  $< 150$  mmHg (Grasselli et al. 2023).

A duração da manobra de prona é um dos fatores para a diferença de resultados entre os estudos anteriores e o PROSEVA. Enquanto a maioria dos estudos empregou a manobra por curtos períodos ( $< 12$  horas), o estudo PROSEVA manteve os pacientes em prona pelo mínimo de 16 horas. Essa diferença também foi encontrada em estudos de metanálise, com redução de mortalidade identificada apenas no subgrupo de estudos que empregaram a manobra de prona por tempo superior a 12 horas (Munshi et al. 2017; Hu et al. 2014). Com

base nisso, surge a hipótese de que a aplicação da manobra de prona por períodos mais prolongados, comparada à de duração usual, poderia reduzir ainda mais a mortalidade.

Esta revisão se propõe a responder, com base em estudos publicados, quais os efeitos na mortalidade e complicações da manobra de prona estendida com duração > 24 horas (Welter et al. 2023), comparada com a manobra de prona tradicional, com duração entre 16 e 18 horas (Guerin et al. 2013, Walter et al. 2023).

## 1.1 JUSTIFICATIVA

A SDRA é uma condição crítica que afeta um número significativo de pacientes internados em Unidades de Terapia Intensiva (UTI). Embora diversas intervenções tenham sido propostas para o manejo da SDRA, a manobra de prona emergiu como uma das poucas estratégias com impacto significativo nos desfechos clínicos, especialmente na redução da mortalidade. A prona, quando aplicada precocemente e em pacientes com SDRA grave, mostrou benefícios claros, particularmente quando o índice PF é inferior a 150 mmHg. No entanto, ainda existem lacunas no conhecimento sobre a aplicação dessa manobra, especialmente no que se refere à sua duração ideal e aos critérios para sua interrupção.

A importância de definir a duração ótima da manobra de prona é sublinhada pela discrepância nos resultados observados entre diferentes estudos. Historicamente, muitos ensaios clínicos utilizaram a pronação por períodos relativamente curtos, frequentemente inferiores a 12 horas consecutivas, sem demonstrar uma redução significativa na mortalidade. Contrariamente, o estudo PROSEVA, que implementou a prona por pelo menos 16 horas consecutivas, revelou uma redução substancial na mortalidade entre os pacientes com SDRA. A evidência sugerindo que períodos prolongados de pronação podem oferecer benefícios adicionais levanta uma hipótese importante: a de que a extensão da duração da manobra de pronação, além do tempo tradicional, pode potencialmente reduzir ainda mais a mortalidade em pacientes com SDRA. Este conhecimento é particularmente relevante, uma vez que pode orientar diretrizes e protocolos clínicos futuros, otimizando a abordagem terapêutica da SDRA e melhorando os desfechos dos pacientes. A realização de uma revisão sistemática com meta-análise focada nessa questão específica torna-se, assim, importante, oferecendo informações detalhadas sobre o impacto da duração da manobra de prona e identificando subgrupos de pacientes que possam se beneficiar ainda mais dessa intervenção. Esses achados têm o potencial de guiar futuras pesquisas e aperfeiçoar as práticas clínicas no manejo da SDRA.

## **1.2 OBJETIVOS**

### **1.2.1 Objetivo geral**

Avaliar se a manobra de prona estendida ( $\geq 24$  horas) se traduz em redução adicional da mortalidade, quando comparado à manobra de prona tradicional ( $< 24$  horas) em pacientes com SDRA moderada a grave.

### **1.2.2 Objetivos específicos**

Analisar se há diferença de mortalidade em análise de subgrupos baseada na relação PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (PF), duração de manobra de prona, qualidade metodológica dos estudos, índice de massa corpórea (IMC), pressão positiva expiratória final (PEEP), etiologia da SDRA e uso de ventilação mecânica (VM) protetora.

Verificar se há diferença na duração de Ventilação Mecânica (VM) e de internação na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) e no hospital entre os grupos de prona estendida e prona tradicional.

Verificar se há diferença na incidência de lesão por pressão entre os dois grupos.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 A SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA DO ADULTO

A Síndrome Respiratória Aguda do Adulto (SDRA) é uma síndrome caracterizada por hipoxemia de início recente com infiltrado pulmonar bilateral novo, não explicado por causa cardiogênica. Descrita inicialmente em 1967 em uma série de casos (Ashbaugh et al. 1967), apenas em 1994 estabeleceram-se seus critérios diagnósticos (Bernard et al. 1994), atualizados posteriormente pelos critérios de Berlim em 2012 (Ranieri et al. 2012) e mais recentemente pela nova definição global de 2024, ampliando os critérios para pacientes fora de ventilação mecânica (Matthay et al. 2024).

Assim como outras síndromes, a SDRA possui múltiplas etiologias - pulmonares e extrapulmonares. O insulto causado pela doença de base, seja direto (como pneumonia ou aspiração) ou indireto (como trauma ou sepse), desencadeia a liberação de citocinas pró-inflamatórias, levando ao recrutamento de neutrófilos para o interstício e espaço alveolar, assim como o comprometimento da integridade da barreira endotelial ocasiona edema pulmonar por aumento da permeabilidade. O influxo de fluido rico em proteínas para dentro dos alvéolos leva a formação de membranas hialinas, disfunção do surfactante e atelectasia, prejudicando a troca gasosa e reduzindo a complacência pulmonar. Por fim, com o tempo ocorre proliferação de pneumócitos tipo II, fibroblastos e miofibroblastos levando a fibrose e perda de função pulmonar (Ware e Matthay 2001; Matthay et al. 2019).

Em estudo de coorte envolvendo mais de 29 mil doentes críticos, a SDRA foi responsável por 10,4% das admissões em UTI e 23,4% das causas de ventilação mecânica (Bellani et al. 2016). No Brasil, o estudo ERICC demonstrou prevalência maior de 31% entre pacientes sob ventilação mecânica (Azevedo et al. 2013). Conforme o estudo LUNG-SAFE, a mortalidade hospitalar tem associação com o grau de hipoxemia, sendo de 34,9% em quadros leves (PF 200-300 mmHg), 40,3% em moderados (PF 100-200 mmHg) e 46,3% em graves (PF < 100-300 mmHg) (Bellani et al. 2016).

Apesar da SDRA ser estudada há 50 anos, ainda não dispomos de estratégias específicas para o tratamento do processo inflamatório. O manejo se baseia no tratamento da doença de base, suporte respiratório e de outras disfunções orgânicas, se presentes. No suporte respiratório, apenas duas estratégias de ventilação foram capazes de reduzir a mortalidade: a ventilação protetora (Brower et al. 2000) e a manobra de prona (Guérin et al. 2013).

## 2.2 VENTILAÇÃO EM POSIÇÃO PRONA NA SDRA

A manobra de prona trata-se da ventilação em decúbito ventral intercalada por períodos de ventilação em posição supina, e foi considerada pela primeira vez como uma intervenção terapêutica em 1974, quando Charles Bryan sugeriu usá-la para melhorar a oxigenação, baseado em observações de que as regiões dorsais eram menos ventiladas que as ventrais (Bryan 1974). Anos após, dois estudos testaram a sugestão de Bryan em pacientes com SDRA, observando melhora na oxigenação dos pacientes com SDRA submetidos à manobra (Piehl e Brown 1976; Douglas et al. 1977). Contudo, tais achados não tiveram impacto prático na comunidade científica, visto que a melhora na oxigenação não parecia compensar o esforço e risco em pronar um paciente crítico.

Quase 10 anos depois, em 1986, estudos de tomografia computadorizada (TC) demonstraram que o parênquima pulmonar de pacientes com SDRA tinha densidades de distribuição heterogêneas, concentrada nas regiões dependentes (dorsais) (L. Gattinoni et al. 1986; Maunder et al. 1986). Assim, surgiu a hipótese de que em decúbito ventral o paciente apresentaria melhor perfusão de regiões ventrais, explicando a melhora da oxigenação. Contudo, quando os estudos com TC foram replicados em pacientes pronados, a densidade pulmonar se redistribuiu das regiões dorsais para as ventrais (M. Langer et al. 1988; L. Gattinoni et al. 1991), rejeitando a hipótese de que a melhora da oxigenação se deve à mudança na perfusão regional.

### 2.2.2 Fisiologia da posição prona

#### 2.2.2.1 Troca gasosa

A manobra de prona melhora a oxigenação e promove o clearance de dióxido de carbono ( $\text{CO}_2$ ). O pulmão com SDRA pode ser comparado à uma esponja (Bone 1993), na qual o edema (água) é empurrado pela pressão hidrostática e pelo peso do coração (Albert e Hubmayr 2000) para as regiões *dependentes* (dorsais) que ficam pouco aeradas/ventiladas, enquanto as regiões *não dependentes* (ventrais), chamadas de “baby lung” (Gattinoni e Pesenti 2005), permanecem bem aeradas. Contudo, o “baby lung”, região ventilada, não é uma região anatômica, e sim funcional, variando conforme a posição do paciente. Em prona, as regiões dorsais tendem a abrir, enquanto as ventrais colapsam (Gattinoni et al. 2016). Em contrapartida, a perfusão regional do pulmão independe da gravidade, sendo a mesma tanto

em prona quanto em supina (Wiener, Kirk, e Albert 1990; Glenny et al. 1991; Nyrén et al. 1999; Richter et al. 2005). Portanto, se em prona, as regiões abertas (dorsais) forem proporcionalmente maiores que as que colapsaram (ventrais), ocorrerá recrutamento pulmonar, que está associado à melhora na oxigenação, já que a perfusão independente da gravidade. O clearance de CO<sub>2</sub> também depende da relação entre ventilação e perfusão; se em prona o recrutamento dorsal prevalecer, ocorrerá redução da PaCO<sub>2</sub>, o que está associado à maior sobrevida em alguns estudos (Gattinoni et al. 2003; Raurich et al. 2010).

#### *2.2.2.2 Mecânica ventilatória*

A primeira alteração na mecânica ventilatória ao pronar um paciente é a redução da complacência da caixa torácica, que ocorre devido a sua conformação anatômica: sua parte ventral (esterno) é muito mais deformável que a dorsal (espinha). Em prona, a complacência da caixa torácica diminui devido a parte ventral ficar impedida de expandir pelo contato com a cama e a parte dorsal ser anatomicamente pouco expansível (Pelosi et al. 1998; C. Guerin et al. 1999). Portanto, uma consequência natural esperada com a manobra de prona é uma redução da complacência pulmonar, o que nem sempre ocorre. Se o volume de áreas pulmonares recrutadas pela manobra for proporcionalmente maior que a redução do volume causado pela redução da complacência da caixa torácica, a complacência pulmonar irá aumentar (Pelosi et al. 1998). Essas alterações na conformação da caixa torácica e dos pulmões ocasionam mudanças na aeração do parênquima pulmonar que podem ser explicadas pela (1) homogeneização das pressões transpulmonares, (2) pelo formato do pulmão e da caixa torácica e (3) pela distribuição da massa pulmonar.

A pressão transpulmonar é a diferença entre a pressão das vias aéreas e a pressão pleural e é responsável pela distensão dos pulmões. Como a pressão pleural aumenta conforme a gravidade, a pressão transpulmonar das regiões ventrais (não dependentes) fica maior, aumentando a inflação/ventilação nessa porção. Em prona, a pressão pleural é menor, e conseqüentemente a pressão transpulmonar, redistribuindo mais homogeneamente a inflação/ventilação nas unidades pulmonares (Kaneko et al. 1966; Tawhai et al. 2009).

A redução da pressão pleural em prona resulta da interação entre a gravidade e a necessidade dos pulmões e da parede torácica de adaptarem suas formas originais para ocuparem o mesmo volume. Enquanto o pulmão tem forma cônica, com a base sendo o dorso, a caixa torácica lembra um cilindro. Em supina, as regiões ventrais se expandem pelo efeito aditivo da gravidade e da necessidade do pulmão de se adaptar a forma da parede torácica,

enquanto as regiões dorsais colapsam. Em prona, os dois mecanismos se equilibram: região dorsal expande pela gravidade e a ventral tem o efeito colapsante da gravidade contrabalanceado pela tendência a expandir para se ajustar à forma da parede torácica (Hubmayr 2002; Luciano Gattinoni et al. 2013).

Por fim, pelo formato cônico, a distribuição da massa pulmonar se modifica com a posição. Em supina, a massa pulmonar colapsada se situa nas regiões dorsais e representa 60% do total dos pulmões, ao passo que em prona, o colapso ocorre nas regiões ventrais que representam 40% da massa total do pulmão, ou seja, o volume pulmonar colapsado na posição prona é menor (Gattinoni et al. 2013).

### **2.2.3 Ensaios Clínicos**

O primeiro ensaio clínico randomizado (ECR) que avaliou a posição prona na SDRA foi o Prona-Supina I, em 2001 por Gattinoni et al., que designou 304 pacientes à receberem cuidados usuais ou pronação cíclica (6 horas/dia). No entanto, apesar da melhora na oxigenação em mais de 70% dos pacientes pronados, não houve diferença em mortalidade (Gattinoni et al. 2001). O tempo muito curto das sessões e a heterogeneidade de gravidade da população foram as hipóteses para o resultado negativo.

Alguns anos mais tarde, em 2004, foi publicado o estudo de Guérin et al., um ECR totalizando 791 pacientes com insuficiência respiratória hipoxêmica, alocados para receber pronação cíclica (8 horas/dia) ou cuidados usuais. Novamente, sem diferença em mortalidade, em parte explicada pela heterogeneidade da população alocada (Guerin et al. 2004).

O terceiro estudo foi publicado em 2006 por Mancebo et al., que selecionou 142 pacientes com SDRA em VM há menos de 48 horas, alocados para posição prona (20 horas/dia) ou cuidados usuais. A mortalidade na UTI encontrada foi de 58% no grupo supina e 43% no grupo prona, contudo, sem significância estatística já que o estudo alocou um número de pacientes menor que o planejado no cálculo do tamanho amostral (Mancebo et al. 2006). Mas, os achados foram suficientes para manter o interesse da comunidade científica sobre o tema.

Na sequência, em 2009 Taccone et al. publicou o Prona-Supina II, uma tentativa de contornar as limitações da primeira versão do estudo de 2001. Um total de 342 pacientes com SDRA grave-moderada ( $PF < 200$  mmHg) com diagnóstico há menos de 72 horas, foram alocados para prona ou cuidados usuais. Os pacientes no grupo prona completaram uma duração média de 18 horas por sessão. Novamente, não houve diferença estatística de

mortalidade entre os grupos, e apesar de uma diferença de mortalidade de 10% no subgrupo com doença grave ( $PF < 100$  mmHg), não houve significância estatística (Taccone et al. 2009). Mesmo assim, os autores encorajaram novos estudos no subgrupo de pacientes com doença grave devido a uma forte base fisiopatológica de potencial benefício da prona.

Por fim, em 2013, Guérin et al. publicou os resultados do PROSEVA, que alocou 474 pacientes em VM há menos de 36 horas e com  $P/F < 150$  mmHg para receberem a manobra de prona ou cuidados usuais. Os pacientes no grupo prona tiveram duração média de 17 horas por sessão. A mortalidade em 28 dias foi de 16% no grupo de prona e 32.8% no grupo controle (HR 0.39,  $p < 0.001$ ) (Guérin et al. 2013). A precocidade da manobra, duração da intervenção e a severidade da doença da população estudada são considerados alguns dos fatores que explicam o resultado positivo do estudo. Os resultados do PROSEVA, suportados por metanálises (Sud et al. 2010; Beitler et al. 2014; Lee et al. 2014; Munshi et al. 2017), tornaram a manobra de prona parte dos cuidados usuais padrão dos pacientes com SDRA moderada a severa ( $PF < 150$  mmHg) devido a sua comprovada redução de mortalidade (Grasselli et al. 2023).

## **2.2.4 Lesão pulmonar induzida pela ventilação (VILI)**

Com base nos cinco principais ensaios clínicos podemos concluir que a manobra de prona comprovadamente melhora a oxigenação, embora isso não se traduza em redução de mortalidade. Acredita-se que a redução da mortalidade causada pela manobra de prona deva-se à redução dos riscos relacionados à ventilação mecânica, devido ao efeito protetor aos pulmões provocado por um recrutamento mais gentil que reduz a lesão pulmonar induzida pela ventilação (VILI). Quando uma força é aplicada a um pulmão homogêneo ela é distribuída de forma uniforme pelo esqueleto pulmonar (matriz extracelular) e cada fibra suporta a mesma carga; se a mesma força for aplicada em um pulmão não homogêneo (ex. devido a atelectasias ou consolidações), as áreas próximas às regiões não expandidas terão que suportar a carga adicional, aumentando o estresse (*stress*) e a deformação (*strain*) sobre o parênquima pulmonar, levando a sobredistensão (Cressoni et al. 2014). Acredita-se que a sobredistensão pulmonar seja a principal causa da VILI. A ventilação em posição prona reduz este risco homogeneizando a distribuição da ventilação/insuflação nas unidades alveolares (Galiatsou et al. 2006; Cornejo et al. 2013).

## **2.3 MANOBRA DE PRONA ESTENDIDA**

Considerando que os benefícios da ventilação em posição prona estão associados à redução da VILI, é razoável supor que quanto mais tempo o paciente permanecer pronado, maior será a proteção para os pulmões. Essa é uma das hipóteses para a redução da mortalidade demonstrada nos estudos mais recentes que avaliam a maior duração da manobra de prona (Okin et al 2022). Metanálises demonstraram que a manobra de prona, quando aplicada por menos de 12 horas, não tem efeito na redução de mortalidade (Munshi et al. 2017), e que parece haver uma correlação positiva entre tempo de prona e redução de mortalidade em análise de metarregressão (Lee et al. 2014). Esta hipótese deve ser testada em ensaios clínicos.

A manobra de prona estendida refere-se à terapia em sessões por períodos maiores que 24 horas, estendendo-se até que ocorra uma melhora na troca gasosa ( $PF > 150$  mmHg) ou por tempo predefinido pela equipe (ex. 48 horas) (Walter e Ricard 2023). Os benefícios potenciais da manobra de prona estendida comparada à tradicional (16-18 horas) incluem otimização de recursos organizacionais, melhora na oxigenação e possivelmente redução adicional na mortalidade; enquanto os potenciais riscos são o aumento de lesões por pressão e plexopatias, comprometimento da terapia nutricional e aumento do risco de infecções de corrente sanguínea relacionadas a cateter (Walter e Ricard 2023).

A ideia de estender a prona não é nova. Em 2007, Chan et al., publicou estudo prospectivo observacional avaliando a segurança e eficácia da manobra de prona por 72 horas em 11 pacientes com SDRA grave por pneumonia. A melhora na oxigenação foi progressiva e o melhor resultado foi obtido com sessões de 48h (Chan et al. 2007). Da mesma forma, em 2009, Romero et al., observou uma melhora progressiva e contínua na oxigenação e complacência ao empregar a posição prona por mais de 48 horas em 15 pacientes com SDRA grave, sem observar aumento de complicações, já que o principal momento de eventos adversos ocorre nas trocas de posição de prona para supina, conforme conclusão dos autores (Romero et al. 2009). Em contrapartida, Miyamoto et al., não evidenciou melhora na oxigenação ao prolongar a manobra após 24 horas, mas o estudo foi realizado em pacientes com  $PF > 150$  mmHg, o que pode justificar os achados (Miyamoto et al. 2014).

A manobra de prona estendida não parece estar isenta de riscos. Em 2021, Douglas et al. publicou um estudo retrospectivo com 61 pacientes submetidos à prona estendida por uma média de 3 dias, e apesar da melhora na oxigenação, observou-se grande número de complicações, como lesões por pressão (70.5%), lesão de plexo braquial (8.2%), deslocamento de tubo orotraqueal (63.9%), necessidade de reintubação (13.1%) e infecção de

cateter central (4.9%) (Douglas et al. 2021). Tais complicações já foram relatadas com a manobra de prona por tempos usuais (Lee et al. 2014), entretanto, não sabemos se o aumento do tempo da manobra se traduz em aumento de complicações.

A complicação mais comum associada à manobra de prona é a lesão por pressão (LP). Em análise *post-hoc* do PROSEVA a incidência cumulativa de lesões por pressão foi de 25% (Girard et al. 2014). As lesões por pressão são complicações relevantes pois estão associadas à dor, infecção, tempo maior de estadia em UTI e aumento dos custos (Allman et al. 1999; Nadeem et al. 2023). A manobra de prona estendida pode aumentar o risco de desenvolvimento de lesões por pressão (LP), contudo, a maioria dos estudos observacionais, com exceção de Douglas et al., relataram incidências próximas à do PROSEVA (Douglas et al. 2021). Walter et al., observou uma incidência de 26% de lesões por pressão em pacientes pronados por 39 horas (Walter et al. 2022). Da mesma forma, Okin et al, relatou uma incidência de LP de 30% quando a manobra de prona durou 40 horas (Okin et al. 2023). A ocorrência de LP parece ser mais associada ao tempo total em prona e ao número de sessões do que a duração de cada sessão (L'Her et al. 2002; Lucchini et al. 2020; Valls-Matarín et al. 2023).

Mais recentemente, com a pandemia da doença pelo Coronavirus 19 (Covid-19) e o aumento do número de casos de SDRA, a manobra de prona tornou-se uma das principais estratégias para reverter os casos de hipoxemia grave pelo Covid-19. Estudos de coorte relatam um aumento na adoção da manobra de prona em até 70% dos casos de SDRA por COVID-19 (Ferrando et al. 2020; REVA Network and the COVID-ICU Investigators 2021; Langer et al. 2021), em comparação com 20% no período pré-pandemia (Bellani et al. 2016; C. Guérin et al. 2018).

A manobra de prona é de baixo custo, mas para que seja segura e eficaz exige número elevado de detalhes que devem ser checados pela equipe e um número considerável de membros da equipe para realizar o giro. O aumento do número de manobras de prona, aliado à escassez de recursos humanos durante a pandemia, gerou sobrecarga das equipes assistenciais, e como resposta vários relatos de experiência foram publicadas descrevendo manobras de prona de duração prolongada (24-36 horas) com o objetivo de reduzir o número de manobras por paciente para preservar as equipes. (Carsetti et al. 2020; Parker e Pino 2021; Jochmans et al. 2020; Cornejo et al. 2022; I. S. Douglas et al. 2021; Gorordo-Delsol et al. 2021). Estes estudos demonstraram uma sustentação da oxigenação mais prolongada em posição supina, sem aumento significativo dos riscos de eventos adversos graves, o que

incentivou que vários centros utilizassem a manobra de prona estendida mesmo sem estudos de maior nível de evidência.

Atualmente existem 11 estudos de coorte, 2 séries de casos e 2 estudos clínicos randomizados piloto publicados até o momento. Estes estudos são heterogêneos quanto ao tempo de prona, variando de 23 horas até 5 dias de duração da manobra, com incidência de lesões por pressão de 10% a 67% e mortalidade variando de 0% a 60%. Apenas dois estudos são ensaios clínicos randomizados com delineamento correto para confirmação da hipótese, no entanto apresentam amostras pequenas de pacientes e desfechos substitutos (Hafez et al. 2022; Page et al. 2022). Portanto, mais estudos com delineamento robusto devem ser realizados.

### 3 REFERÊNCIAS DA REVISÃO DE LITERATURA

ALBERT, R. K.; HUBMAYR, R. D. The prone position eliminates compression of the lungs by the heart. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, [s. l.], v. 161, n. 5, p. 1660–1665, 2000.

ALLMAN, R. M. *et al.* Pressure ulcers, hospital complications, and disease severity: impact on hospital costs and length of stay. **Advances in Wound Care: The Journal for Prevention and Healing**, [s. l.], v. 12, n. 1, p. 22–30, 1999.

ASHBAUGH, D. G. *et al.* Acute respiratory distress in adults. **Lancet (London, England)**, [s. l.], v. 2, n. 7511, p. 319–323, 1967.

AZEVEDO, L. C. P. *et al.* Clinical outcomes of patients requiring ventilatory support in Brazilian intensive care units: a multicenter, prospective, cohort study. **Critical Care (London, England)**, [s. l.], v. 17, n. 2, p. R63, 2013.

BEITLER, J. R. *et al.* Prone positioning reduces mortality from acute respiratory distress syndrome in the low tidal volume era: a meta-analysis. **Intensive Care Medicine**, [s. l.], v. 40, n. 3, p. 332–341, 2014.

BELLANI, G. *et al.* Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. **JAMA**, [s. l.], v. 315, n. 8, p. 788–800, 2016.

BERNARD, G. R. *et al.* The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, [s. l.], v. 149, n. 3 Pt 1, p. 818–824, 1994.

BONE, R. C. The ARDS lung. New insights from computed tomography. **JAMA**, [s. l.], v. 269, n. 16, p. 2134–2135, 1993.

BROWER, R. G. *et al.* Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. **The New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 342, n. 18, p. 1301–1308, 2000.

BRYAN, A. C. Conference on the scientific basis of respiratory therapy. Pulmonary physiotherapy in the pediatric age group. Comments of a devil's advocate. **The American Review of Respiratory Disease**, [s. l.], v. 110, n. 6 Pt 2, p. 143–144, 1974.

CARSETTI, A. *et al.* Prolonged prone position ventilation for SARS-CoV-2 patients is feasible and effective. **Critical Care**, [s. l.], v. 24, n. 1, p. 225, 2020.

CHAN, M.-C. *et al.* Effects of Prone Position on Inflammatory Markers in Patients with ARDS Due to Community-acquired Pneumonia. **Journal of the Formosan Medical Association**, [s. l.], v. 106, n. 9, p. 708–716, 2007.

CORNEJO, R. A. *et al.* Continuous prolonged prone positioning in COVID-19-related ARDS: a multicenter cohort study from Chile. **Annals of Intensive Care**, [s. l.], v. 12, n. 1, p. 109, 2022.

CORNEJO, R. A. *et al.* Effects of prone positioning on lung protection in patients with acute respiratory distress syndrome. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, [s. l.], v. 188, n. 4, p. 440–448, 2013.

CRESSONI, M. *et al.* Lung inhomogeneity in patients with acute respiratory distress syndrome. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, [s. l.], v. 189, n. 2, p. 149–158, 2014.

DOUGLAS, W. W. *et al.* Improved oxygenation in patients with acute respiratory failure: the prone position. **The American Review of Respiratory Disease**, [s. l.], v. 115, n. 4, p. 559–566, 1977.

DOUGLAS, I. S. *et al.* Safety and Outcomes of Prolonged Usual Care Prone Position Mechanical Ventilation to Treat Acute Coronavirus Disease 2019 Hypoxemic Respiratory Failure\*. **Critical Care Medicine**, [s. l.], v. 49, n. 3, p. 490–502, 2021.

FERRANDO, C. *et al.* Clinical features, ventilatory management, and outcome of ARDS caused by COVID-19 are similar to other causes of ARDS. **Intensive Care Medicine**, [s. l.], v. 46, n. 12, p. 2200–2211, 2020.

GALIATSOU, E. *et al.* Prone position augments recruitment and prevents alveolar overinflation in acute lung injury. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, [s. l.], v. 174, n. 2, p. 187–197, 2006.

GATTINONI, L. *et al.* Adult respiratory distress syndrome profiles by computed tomography. **Journal of Thoracic Imaging**, [s. l.], v. 1, n. 3, p. 25–30, 1986.

GATTINONI, L. *et al.* Body position changes redistribute lung computed-tomographic density in patients with acute respiratory failure. **Anesthesiology**, [s. l.], v. 74, n. 1, p. 15–23, 1991.

GATTINONI, L. *et al.* Decrease in PaCO<sub>2</sub> with prone position is predictive of improved outcome in acute respiratory distress syndrome. **Critical Care Medicine**, [s. l.], v. 31, n. 12, p. 2727–2733, 2003.

GATTINONI, L. *et al.* Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure. **The New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 345, n. 8, p. 568–573, 2001.

GATTINONI, Luciano *et al.* Effect of Prone Positioning on the Survival of Patients with Acute Respiratory Failure. **New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 345, n. 8, p. 568–573, 2001.

GATTINONI, L. *et al.* Prone Position in Acute Respiratory Distress Syndrome. Rationale, Indications, and Limits. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, [s. l.], v. 188, n. 11, p. 1286–1293, 2013.

GATTINONI, L. *et al.* Ventilator-related causes of lung injury: the mechanical power. **Intensive Care Medicine**, [s. l.], v. 42, n. 10, p. 1567–1575, 2016.

GATTINONI, L.; PESENTI, A. The concept of “baby lung”. **Intensive Care Medicine**, [s. l.], v. 31, n. 6, p. 776–784, 2005.

GATTINONI, L.; PESENTI, A.; CARLESSO, E. Body position changes redistribute lung computed-tomographic density in patients with acute respiratory failure: impact and clinical fallout through the following 20 years. **Intensive Care Medicine**, [s. l.], v. 39, n. 11, p. 1909–1915, 2013.

GIRARD, R. *et al.* The impact of patient positioning on pressure ulcers in patients with severe ARDS: results from a multicentre randomised controlled trial on prone positioning. **Intensive Care Medicine**, [s. l.], v. 40, n. 3, p. 397–403, 2014.

GLENNY, R. W. *et al.* Gravity is a minor determinant of pulmonary blood flow distribution. **Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)**, [s. l.], v. 71, n. 2, p. 620–629, 1991.

GORORDO-DELSOL, L. A. *et al.* Prolonged and Uninterrupted Prone Position in Acute Respiratory Distress Syndrome. **Critical Care Medicine**, [s. l.], v. 49, n. 8, p. e809–e810, 2021.

GRASSELLI, G. *et al.* ESICM guidelines on acute respiratory distress syndrome: definition, phenotyping and respiratory support strategies. **Intensive Care Medicine**, [s. l.], v. 49, n. 7, p. 727–759, 2023.

GUÉRIN, C. *et al.* A prospective international observational prevalence study on prone positioning of ARDS patients: the APRONET (ARDS Prone Position Network) study. **Intensive Care Medicine**, [s. l.], v. 44, n. 1, p. 22–37, 2018.

GUERIN, C. *et al.* Effects of prone position on alveolar recruitment and oxygenation in acute lung injury. **Intensive Care Medicine**, [s. l.], v. 25, n. 11, p. 1222–1230, 1999.

GUERIN, C. *et al.* Effects of systematic prone positioning in hypoxemic acute respiratory failure: a randomized controlled trial. **JAMA**, [s. l.], v. 292, n. 19, p. 2379–2387, 2004.

GUÉRIN, C. *et al.* Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. **The New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 368, n. 23, p. 2159–2168, 2013.

HAFEZ, A. F. *et al.* Is prolonged period of prone position effective and safe in mechanically ventilated patients with SARS-CoV-2? A randomized clinical trial. **Egyptian Journal of Anaesthesia**, [s. l.], v. 38, n. 1, p. 276–283, 2022.

HENDERSON, W. R. *et al.* Fifty Years of Research in ARDS. Respiratory Mechanics in Acute Respiratory Distress Syndrome. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, [s. l.], v. 196, n. 7, p. 822–833, 2017.

HU, S. L. *et al.* The effect of prone positioning on mortality in patients with acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. **Critical Care**, [s. l.], v. 18, n. 3, p. R109, 2014.

HUBMAYR, R. D. Perspective on lung injury and recruitment: a skeptical look at the opening and collapse story. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, [s. l.], v. 165, n. 12, p. 1647–1653, 2002.

JOCHMANS, S. *et al.* Duration of prone position sessions: a prospective cohort study. **Annals of Intensive Care**, [s. l.], v. 10, n. 1, p. 66, 2020.

KANEKO, K. *et al.* Regional distribution of ventilation and perfusion as a function of body position. **Journal of Applied Physiology**, [s. l.], v. 21, n. 3, p. 767–777, 1966.

LANGER, T. *et al.* Prone position in intubated, mechanically ventilated patients with COVID-19: a multi-centric study of more than 1000 patients. **Critical Care (London, England)**, [s. l.], v. 25, n. 1, p. 128, 2021.

LANGER, M. *et al.* The prone position in ARDS patients. A clinical study. **Chest**, [s. l.], v. 94, n. 1, p. 103–107, 1988.

LEE, J. M. *et al.* The efficacy and safety of prone positional ventilation in acute respiratory distress syndrome: updated study-level meta-analysis of 11 randomized controlled trials. **Critical Care Medicine**, [s. l.], v. 42, n. 5, p. 1252–1262, 2014.

L'HER, E. *et al.* A prospective survey of early 12-h prone positioning effects in patients with the acute respiratory distress syndrome. **Intensive Care Medicine**, [s. l.], v. 28, n. 5, p. 570–575, 2002.

LUCCHINI, A. *et al.* Prone Position in Acute Respiratory Distress Syndrome Patients: A Retrospective Analysis of Complications. **Dimensions of Critical Care Nursing**, [s. l.], v. 39, n. 1, p. 39–46, 2020.

MANCEBO, J. *et al.* A Multicenter Trial of Prolonged Prone Ventilation in Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, [s. l.], v. 173, n. 11, p. 1233–1239, 2006.

MATTHAY, M. A. *et al.* A New Global Definition of Acute Respiratory Distress Syndrome. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, [s. l.], v. 209, n. 1, p. 37–47, 2024.

MATTHAY, M. A. *et al.* Acute respiratory distress syndrome. **Nature Reviews Disease Primers**, [s. l.], v. 5, n. 1, p. 18, 2019.

MAUNDER, R. J. *et al.* Preservation of normal lung regions in the adult respiratory distress syndrome. Analysis by computed tomography. **JAMA**, [s. l.], v. 255, n. 18, p. 2463–2465, 1986.

MIYAMOTO, K. *et al.* Oxygenation improves during the first 8 h of extended-duration prone positioning in patients with respiratory failure: a retrospective study. **Journal of Intensive Care**, [s. l.], v. 2, n. 1, p. 52, 2014.

MUNSHI, L. *et al.* Prone Position for Acute Respiratory Distress Syndrome. A Systematic Review and Meta-Analysis. **Annals of the American Thoracic Society**, [s. l.], v. 14, n. Supplement\_4, p. S280–S288, 2017.

NADEEM, R. *et al.* Pressure injury incidence and impact on patients treated with prone positioning for COVID-19 ARDS. **Journal of Wound Care**, [s. l.], v. 32, n. 8, p. 500–506, 2023.

NYRÉN, S. *et al.* Pulmonary perfusion is more uniform in the prone than in the supine position: scintigraphy in healthy humans. **Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)**, [s. l.], v. 86, n. 4, p. 1135–1141, 1999.

OKIN, D. *et al.* Prolonged Prone Position Ventilation Is Associated With Reduced Mortality in Intubated COVID-19 Patients. **Chest**, [s. l.], v. 163, n. 3, p. 533–542, 2023.

PAGE, D. B. *et al.* Prolonged Prone Positioning for COVID-19–induced Acute Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Pilot Clinical Trial. **Annals of the American Thoracic Society**, [s. l.], v. 19, n. 4, p. 685–687, 2022.

PARKER, E.; PINO, R. 261: Efficiency of the Prone Position for Hypoxemic Patients Infected With COVID-19. **Critical Care Medicine**, [s. l.], v. 49, n. 1, p. 117–117, 2021.

PELOSI, P. *et al.* Effects of the prone position on respiratory mechanics and gas exchange during acute lung injury. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, [s. l.], v. 157, n. 2, p. 387–393, 1998.

PIEHL, M. A.; BROWN, R. S. Use of extreme position changes in acute respiratory failure. **Critical Care Medicine**, [s. l.], v. 4, n. 1, p. 13–14, 1976.

RANIERI, V. M. *et al.* Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. **JAMA**, [s. l.], v. 307, n. 23, p. 2526–2533, 2012.

RAURICH, J. M. *et al.* Prognostic value of the pulmonary dead-space fraction during the early and intermediate phases of acute respiratory distress syndrome. **Respiratory Care**, [s. l.], v. 55, n. 3, p. 282–287, 2010.

REVA NETWORK AND THE COVID-ICU INVESTIGATORS. Clinical characteristics and day-90 outcomes of 4244 critically ill adults with COVID-19: a prospective cohort study. **Intensive Care Medicine**, [s. l.], v. 47, n. 1, p. 60–73, 2021.

RICHTER, T. *et al.* Effect of prone position on regional shunt, aeration, and perfusion in experimental acute lung injury. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, [s. l.], v. 172, n. 4, p. 480–487, 2005.

ROMERO, C. M. *et al.* Extended prone position ventilation in severe acute respiratory distress syndrome: A pilot feasibility study. **Journal of Critical Care**, [s. l.], v. 24, n. 1, p. 81–88, 2009.

SUD, S. *et al.* Prone ventilation reduces mortality in patients with acute respiratory failure and severe hypoxemia: systematic review and meta-analysis. **Intensive Care Medicine**, [s. l.], v. 36, n. 4, p. 585–599, 2010.

TACCONI, P. *et al.* Prone Positioning in Patients With Moderate and Severe Acute Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Controlled Trial. **JAMA**, [s. l.], v. 302, n. 18, p. 1977, 2009.

TAWHAI, M. H. *et al.* Supine and prone differences in regional lung density and pleural pressure gradients in the human lung with constant shape. **Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)**, [s. l.], v. 107, n. 3, p. 912–920, 2009.

TONELLI, A. R. *et al.* Effects of interventions on survival in acute respiratory distress syndrome: an umbrella review of 159 published randomized trials and 29 meta-analyses. **Intensive Care Medicine**, [s. l.], v. 40, n. 6, p. 769–787, 2014.

VALLS-MATARÍN ET AL. Dependency-related skin lesions in the prone critical patient. Incidence study. **Enfermería Clínica (English Edition)**, [s. l.], v. 33, n. 6, p. 424–431, 2023.

WALTER, T. *et al.* Extended prone positioning duration for COVID-19-related ARDS: benefits and detriments. **Critical Care**, [s. l.], v. 26, n. 1, p. 208, 2022.

WALTER, T.; RICARD, J.-D. Extended prone positioning for intubated ARDS: a review. **Critical Care**, [s. l.], v. 27, n. 1, p. 264, 2023.

WARE, L. B.; MATTHAY, M. A. Alveolar fluid clearance is impaired in the majority of patients with acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, [s. l.], v. 163, n. 6, p. 1376–1383, 2001.

WIENER, C. M.; KIRK, W.; ALBERT, R. K. Prone position reverses gravitational distribution of perfusion in dog lungs with oleic acid-induced injury. **Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)**, [s. l.], v. 68, n. 4, p. 1386–1392, 1990.