

Uso da pronação consciente no manejo respiratório de pacientes com COVID 19: uma revisão literária

Use of conscious pronation in the respiratory management of patients with COVID 19: a literature review

DOI: 10.34119/bjhrv5n3-202

Recebimento dos originais: 14/02/2022

Aceitação para publicação: 28/03/2022

Amanda Faria Simoni Campos

Acadêmica de Medicina pela Universidade Federal de Ouro Preto, Minas Gerais, Brasil

Instituição: Universidade Federal de Ouro Preto

Endereço: R. Diogo de Vasconcelos, 122, Pilar, Ouro Preto-Minas Gerais

CEP: 35400-000

E-mail: amandafsimonic@gmail.com

André Gusmão Alvarenga

Médico e professor Substituto do Departamento de Cirurgia, Ginecologia e Obstetrícia pela

Universidade Federal de Ouro Preto, Minas Gerais, Brasil

Instituição: Universidade Federal de Ouro Preto

Endereço: R. Diogo de Vasconcelos, 122, Pilar, Ouro Preto-Minas Gerais

CEP: 35400-000

E-mail: andregusmao13@gmail.com

Giovanna Gonçalves de Souza e Silva

Acadêmica de Medicina pela Universidade Federal de Ouro Preto, Minas Gerais, Brasil

Instituição: Universidade Federal de Ouro Preto

Endereço: R. Diogo de Vasconcelos, 122, Pilar, Ouro Preto-Minas Gerais

CEP: 35400-000

E-mail: giovannagon07@gmail.com

Giovanna Maria Franco

Acadêmica de Medicina pela Universidade Federal de Ouro Preto, Minas Gerais, Brasil

Instituição: Universidade Federal de Ouro Preto

Endereço: R. Diogo de Vasconcelos, 122, Pilar, Ouro Preto-Minas Gerais

CEP: 35400-000

E-mail: giovannafranco1307@gmail.com

Ingridy Maria Diniz Melo Azevedo

Acadêmica de Medicina pela Faculdade da Saúde e Ecologia Humana, Minas Gerais, Brasil

Instituição: Faculdade da Saúde e Ecologia Humana

Endereço: R. São Paulo, 958, Parque Jardim Alterosa, Vespasiano-MG

CEP: 33200-000

E-mail: ingridymdiniz@gmail.com

RESUMO

O vírus Sars-Cov-2 disseminou-se globalmente ao longo do ano de 2020. Este é propagado através de gotículas respiratórias e partículas aerossolizadas e já infectou cerca de 219 milhões

de pessoas e provocou cerca de 4,5 milhões de mortes em todo o mundo. A pronação tem sido utilizada como estratégia no manejo desses pacientes, visto que podem apresentar pneumonia intersticial e hipoxemia respiratória progressiva. Esse trabalho visa avaliar o uso da pronação consciente no manejo respiratório precoce de pacientes não-intubados acometidos pela SARS-Cov-2, por meio de revisão analítica, com descritores “Coronavirus” e “pronation”, de artigos publicados até o momento no Pubmed. O decúbito ventral promove a redução da distensão alveolar ventral e do colapso alveolar dorsal, o que torna a ventilação mais homogênea e otimiza as trocas gasosas. A pronação espontânea tem sido descrita como benéfica a partir de 3 horas de duração, sendo o tempo de permanência ainda controverso. Esse mecanismo como tratamento precoce da COVID-19 tem tido como resultado a melhora dos níveis de oxigenação, e a potencial redução da taxa de IOT e adiamento da internação em Unidade de Terapia Intensiva. Porém, os resultados ainda são limitados e são necessários estudos mais abrangentes na área.

Palavras-chave: pandemia por covid-19, oxigenação, pronação, ventilação.

ABSTRACT

The Sars-Cov-2 virus has spread globally throughout the year 2020. It is spread through respiratory droplets and aerosolized particles and has infected about 219 million people and caused about 4.5 million deaths worldwide. Pronation has been used as a strategy in the management of these patients, since they may present interstitial pneumonia and progressive respiratory hypoxemia. This paper aims to evaluate the use of conscious pronation in the early respiratory management of non-intubated patients affected by SARS-Cov-2, through an analytical review, with descriptors "Coronavirus" and "pronation", of articles published so far in Pubmed. The ventral decubitus promotes the reduction of ventral alveolar distension and dorsal alveolar collapse, which makes ventilation more homogeneous and optimizes gas exchange. Spontaneous pronation has been described as beneficial after 3 hours of duration, with the length of stay still controversial. This mechanism as an early treatment of COVID-19 has resulted in improved oxygenation levels, and a potential reduction in OTI rate and postponement of ICU admission. However, the results are still limited and more comprehensive studies in the area are needed.

Keywords: covid-19 pandemic, oxygenation, pronation, ventilation.

1 INTRODUÇÃO

O vírus Sars-Cov-2, identificado em 2019 na cidade de Wuhan, China, disseminou-se globalmente ao longo do ano de 2020, resultando na atual pandemia de casos de pneumonia e síndrome respiratória aguda grave (SRAG).^{1,2} A doença COVID-19 apresenta amplo espectro de sintomas tais como febre, tosse, anosmia, ageusia, fadiga e comprometimento respiratório agudo variável, com maior gravidade na população idosa e nos indivíduos que apresentam comorbidades.^{3,4} A prevalência de hipoxemia (Saturação periférica - SpO₂ < 92%) e necessidade de oxigênio suplementar varia de 19% a 67% dentre os pacientes internados, dos quais aproximadamente 5% necessitam de leito de Unidade Terapia Intensiva (UTI)^{5,6} e destes,

71-90% são submetidos a intubação orotraqueal (IOT) e ventilação mecânica (VM),^{7,8} com mortalidade estimada de 61,5%.^{3,9,10}

A estratégia atual para o manejo respiratório não invasivo da Covid-19 é composta por suplementação de oxigênio através de cânula nasal de baixo fluxo (CN), alto fluxo (HFNO) e ventilação não invasiva com pressão positiva (VNI), objetivando saturação periférica-SpO₂ de 92-96%^{11,12}. A adoção da posição prona (PP) associada aos dispositivos de oxigenioterapia tem o objetivo de promover o recrutamento alveolar, otimizar a entrega de oxigênio às regiões mal perfundidas dos pulmões e reduzir a necessidade de internação em leito de UTI e IOT.^{13,14,15}

Este trabalho tem por objetivo discutir as indicações e benefícios da adoção da pronação espontânea, no manejo dos pacientes com acometimento respiratório pela COVID-19 não intubados.

2 METODOLOGIA

Realizou-se busca sistematizada na base de dados PubMed, por estudos primários e de revisão sobre o uso da pronação precoce em pacientes não intubados. Selecionou-se artigos científicos publicados de Dezembro de 2019 até os dias atuais. Os termos da pesquisa incluíram: "Coronavirus Infections"; "Oxygenation"; "Ventilation"; "Pronation". Foram selecionados 12 artigos que preenchiam os critérios propostos e utilizados como base para esta revisão bibliográfica. Os resultados do presente estudo foram divididos em categorias temáticas.

3 DISCUSSÃO

3.1 MECANISMO DA PRONAÇÃO

A PP consiste em manter o paciente em decúbito ventral com objetivo de reduzir a hipoxemia e melhorar a relação ventilação/perfusão (V/Q)¹⁶. A pressão transpulmonar (PTP) é definida pela diferença entre a pressão de abertura das vias aéreas e a pressão pleural.¹⁴ Em PP o coração, as vísceras abdominais e os lobos anteriores dos pulmões exercem compressão sobre os lobos posteriores, aumentando, assim, a pressão pleural nesta região.^{17,18} Consequentemente, em PP, a PTP é maior na região pulmonar ventral quando comparada com a região pulmonar dorsal e, com isso, os alvéolos da região ventral tendem a hiperdistensão, enquanto os alvéolos da região dorsal tendem ao colapso.¹⁹

A inflamação pulmonar causa disfunção endotelial e vasoconstrição com ativação do sistema complemento e formação de trombos microvasculares, além de diminuição do surfactante, o que predispõe ao colapso alveolar.^{20, 21} A ação da gravidade comprime a

vasculatura pulmonar e concentra o edema intersticial na região dorsal determinando intensificação do distúrbio V/Q com áreas mal perfundidas e pobremente ventiladas.¹⁴

Em PP o coração dispõe-se subjacente aos pulmões e o diafragma caudal a estes, o que reduz o efeito de massa. Há aumento da PTP na região dorsal, o que favorece a reversão de atelectasias compressivas e o recrutamento alveolar nos lobos dorsais e basais, fisiologicamente melhor irrigados, e redistribuição do edema intersticial.^{19, 22}

A orientação dorso ventral das vias aéreas favorece a drenagem de secreções, facilita a expectoração e reduz os riscos de broncoaspiração.^{23, 24} Como resultado ocorre melhora da relação V/Q com distribuição mais homogênea da ventilação e do fluxo sanguíneo pulmonar.^{14,18} Há também evidência de benefício duradouro uma vez que, após o recrutamento alveolar, ocorre redução da pressão positiva expiratória final (PEEP).^{14, 19}

3.2 INDICAÇÕES E CONTRAINDICAÇÕES À PRONAÇÃO ESPONTÂNEA NA COVID-19

Tradicionalmente, a PP era apenas recomendada como terapia de suporte para pacientes com SRAG dependentes de VM e relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100 \text{ mmHg}$ ^{25,26}, havendo evidência de aumento da relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ em $\pm 35 \text{ mmHg}$ e redução da mortalidade.^{27,28,29} Nos pacientes com SRAG secundária a Covid-19, a PP tem sido indicada precocemente inclusive para relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150 \text{ mmHg}$.^{15,30}

A indicação da PP em pacientes conscientes restringe-se à pandemia de Covid-19, e foi documentada no início de 2020 na China.³¹ Justifica-se em razão da sobrecarga do sistema de saúde, do grande número de pacientes com comprometimento respiratório e da ausência de tratamento medicamentoso e preventivo eficaz até o momento.^{17,32,33} Considerada terapêutica experimental em pacientes conscientes, ainda não há consenso na literatura que estabeleça critérios precisos para indicação da PP.

Em 2020, Bamford, Bentley através da UK ICS *Guidance for Prone Position of the Conscious Covid Patient*,³⁴ propôs a padronização da PP para pacientes com necessidade suporte de $\text{FiO}_2 \geq 28\%$. Um estudo de série de casos utilizou a necessidade de suplementação de $\text{O}_2 \geq 2 \text{ L/min}$ para manter uma $\text{SpO}_2 > 92\%$ como critérios de indicação.¹⁴ Outra série de casos adotou um critério mais abrangente: $\text{SpO}_2 \leq 92$ apesar de suplementação de $\text{O}_2 \geq 6 \text{ L/min}$ ou $\text{FiO}_2 \geq 50\%$ em máscara de venturi ou relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200 \text{ mmHg}$, além de opacidades pulmonares bilaterais a radiografia de tórax e frequência respiratória $< 30 \text{ irpm}$ na ausência do uso de musculatura acessória.³⁵ Dois estudos prospectivos consideraram a necessidade de oxigenioterapia suplementar através de CN e HFNO como critérios únicos para a recomendação

da PP.^{32, 36} Uma meta análise envolvendo 15 estudos e 449 pacientes de 6 países (China, França, Irã, Itália, EUA e Reino Unido) considerou como critério de inclusão pacientes com idade ≥ 18 anos e hipoxemia com necessidade de oxigenioterapia independentemente da FiO₂ e da SpO₂.³⁷ De forma geral, esses estudos sugerem que qualquer paciente com comprometimento respiratório e necessidade de oxigênio suplementar, admitido em serviço hospitalar, pode ser candidato à terapêutica com PP, ainda nos estágios precoces da doença.

A PP está contraindicada aos pacientes angustiados, com rebaixamento do nível de consciência, confusão e agitação psicomotora incompatíveis com a tolerância ao tratamento ou sinais de necessidade imediata de IOT.³⁸ Contraindicações específicas são extrapolações da literatura disponível para PP em pacientes intubados e incluem obesidade extrema, instabilidade hemodinâmica, hipertensão intracraniana, traumas de face e de coluna espinal.^{39, 40} Em gestantes com Covid 19, apesar de controverso, há um relato de caso de PP bem sucedida.⁴¹ Desconforto físico, ansiedade e limitações anatômicas representam algumas das dificuldades para aplicação da técnica. O acompanhamento psicológico e a mudança de posição a cada 2h compõem algumas das estratégias para a adequação do manejo.¹⁴

3.3 TEMPO DE PERMANÊNCIA EM POSIÇÃO PRONA

Não há consenso quanto ao tempo de permanência. Em relação aos pacientes com SRAG e dependência de VM, meta-análises e guidelines propõem que a permanência em PP por um período em torno de 12 – 16 horas está associada a redução de mortalidade.^{27, 42, 43} Pacientes conscientes, entretanto, dificilmente toleram períodos tão longos. Há evidência de eficácia da técnica a partir de 3 horas de permanência, sendo considerada segura, independentemente do dispositivo de oxigenoterapia utilizado.^{32, 44} Em uma meta análise envolvendo 16 estudos e 243 pacientes, o tempo de permanência dos pacientes conscientes em PP variou de 1 a 16 horas com média de 5 horas, sendo este período considerado, pelo estudo, ponto de equilíbrio entre tolerância e efetividade.⁴⁵

3.4 BENEFÍCIOS E EVIDÊNCIA CIENTÍFICA:

A pronação ativa precoce está associada à melhora da oxigenação e pode postergar ou evitar a necessidade de IOT.⁴⁶ Tais resultados foram evidenciados por estudos, que apesar de adotarem metodologias distintas, revelaram convergência dos resultados, demonstrando prognóstico favorável.^{32,33,44,47,48,49}

Estes estudos observacionais obtiveram dados de pacientes com diagnóstico de COVID-19 confirmado, com falha respiratória e em uso de oxigênio suplementar, seja por cânula nasal,

CNAF ou VNI. Os parâmetros analisados foram resultados gasométricos, relação PaO₂/ FiO₂, SpO₂, resultados após o retorno para a posição supina, além de necessidade de IOT e VM. 32,33,44,47,48

Em 3 dos estudos analisados, observou-se que, após tempo variável em pronação, os pacientes apresentaram elevação da SpO₂.^{47,48,49} Thompson et al. avaliou que, em todos os 25 pacientes em uso de CN 6L/min ou máscara facial 15 L/min, houve aumento da saturação, com elevação média de 1 a 34% nesta, após 1 hora de pronação. Além disso, todos os pacientes apresentaram SpO₂ ≥ 95% após a adoção do protocolo.⁴⁹

Também, Caputo et al., ao acompanhar 50 pacientes que foram admitidos em unidade hospitalar com SpO₂ média de 80% em ar ambiente e 84% após o uso de oxigenoterapia com CN ou máscara facial, obtiveram incremento substancial dos níveis de oxigênio arterial após 5 minutos em PP, tendo sua SpO₂ média se elevado para 94%.⁴⁸

Em estudos que utilizaram medidas gasométricas e relação PaO₂/FiO₂ como parâmetros principais de avaliação, notou-se também melhorias significativas.^{32,33,44}

Xu et al. avaliou 10 pacientes, adultos e mulheres não grávidas, em casos severos de COVID-19, em 3 hospitais nas cidades de Wuhu e Maanshan, China. Destes 10 indivíduos, todos foram submetidos à PP combinada com suporte de oxigênio por cânula nasal de alto fluxo (CNAF). O tempo estabelecido para pronação foi de 16h/dia, podendo ser reduzido de acordo com a tolerância do paciente. O valor de SpO₂ objetivado era acima de 90%.³³ Foi observado aumento significativo da relação PaO₂/FiO₂, a partir de dados observacionais dos pacientes, coletados ao longo de três dias. Pôde-se verificar um aumento da relação P/F em todos os pacientes submetidos à prona, sendo que o valor de incremento da relação P/F variou de acordo com o paciente, mas, em geral, observou-se, nos 10 casos, um aumento superior a 50mmHg, podendo alcançar até 100mmHg. A partir dessa avaliação dos pacientes, também foi possível perceber a oscilação do valor P/F associada à posição do indivíduo. Em alguns pacientes, a relação P/F mostrava-se em queda quando eles estavam em posição supina, aumentando consideravelmente ao estabelecer-se o decúbito ventral. Após a pronação precoce, também houve redução significativa da pressão parcial de gás carbônico (PaCO₂) de 32.3 para 29.7 mmHg. Nesse estudo, nenhum paciente evoluiu com necessidade de IOT e todos receberam alta após uma média de 10 a 20 dias de hospitalização.³³

Em análise de Elharrar et al., com 24 pacientes, a medida de PaO₂ aumentou em 20%, quando se compara valores anteriores e concomitantes à pronação precoce. Em pacientes que toleram a posição por tempo superior a 3 horas (62.5%), a média da PaO₂ aumentou de 73.6

mmhg para 94.9 mmhg. No entanto, não se notou diferença significativa da PaO₂ antes e após o retorno para a supinação.³²

Coppo et al., que avaliou 47 pacientes em prona por pelo menos 3 horas, a oxigenação aumentou significativamente da posição supina para prona, com uma P/F de 180.5 mmhg na supina para 285.5 mmhg na prona. Após a volta para a posição supina, não houve diferença significativa, quando comparada a P/F antes da prona. O estudo concluiu que o incremento da oxigenação com melhora da relação PaO₂/FiO₂ foi de 50%, em média, durante a pronação.⁴⁴

De tal forma, é observado que há benefícios evidentes do uso da PP em pacientes não-intubados, seja pela maior SpO₂, melhor relação P/F, e também redução da PaCO₂.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A adoção da PP como estratégia de manejo de pacientes infectados pela COVID-19 demonstra evidência de melhora prognóstica em pacientes conscientes e não intubados, como terapia alternativa à IOT e objetivando evitá-la. Destacam-se dentre os principais benefícios: o incremento da SpO₂, a melhora na relação PaO₂/FiO₂, com melhora da oxigenação e da ventilação e, assim, melhora do prognóstico dos pacientes. Essa técnica tem sido realizada como terapia precoce em todos os estágios da doença com tempo de permanência variável e adequado à tolerância do paciente.

Ressalta-se que apesar de o uso da pronação no manejo da SRAG ser uma estratégia tradicional e, por isso, estar muito relatado na literatura, o uso da PP consciente e precoce, como realizado na COVID-19, tinha seu registro na literatura limitado até o surgimento da pandemia do novo coronavírus. Com isso, não existe uma diretriz padrão que determine o protocolo de uso da PP nesses pacientes, e portanto, cada unidade de saúde realiza o manejo de acordo com suas próprias estratégias. Além disso, os artigos existentes ainda são escassos e de baixa evidência científica, emergindo a necessidade de estudos de maior amplitude, sendo estes ensaios clínicos randomizados, com maior confiabilidade e menor risco de viés, do ponto de vista analítico.

Trata-se, portanto, de medida terapêutica simples e de fácil compreensão, que pode ser adotada pelo próprio paciente mediante a correta orientação, com auxílio mínimo de assistência. Além disso, não demanda recurso adicional das instituições e não possui qualquer custo associado.

REFERÊNCIAS

1. Ahn DG, Shin HJ, Kim MH, Lee S, Kim HS, Myoung J, et al. Current status of epidemiology, diagnosis, therapeutics, and vaccines for novel coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Microbiol Biotechnol*. 2020; 30(3): p. 313-324.
2. Li Q, Guan X, Peng W, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus–infected pneumonia. *N Engl J Med*. 2020; 382: p. 1199-1207.
3. Makic MBF. Prone position of patients with COVID-19 and acute respiratory distress syndrome. *J perianesth nurs*. 2020; 35(4): p. 437-438.
4. Liu J, Liu S. The management of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Med Virol*. 2020; 92(9): p. 1484-1490.
5. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020; 323(13): p. 1239-1242.
6. Alhazzani W, Moller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Med Care*. 2020; 46 (5): p. 854-857.
7. Bhatraju PK, Ghassmieh BJ, Nichols M, Kim R, Jerome KR, Nalla AK, et al. Covid-19 in critically ill patients in the Seattle region—case series. *N Engl J Med*. 2020; 382(21): p. 2012-2022.
8. Raoof S, S Nava, Carpati C, Hill NS. High flow, non-invasive ventilation and awake (non-intubation) proning in patients with COVID-19 with respiratory failure. *Chest*. 2020 ; 158 (5): p. 1992-2002.
9. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli 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): p. 1574-1581.
10. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *The Lancet Respir Med*. 2020; 8(5): p. 475-481.
11. Winck JC, Ambrosino N. COVID-19 pandemic and non-invasive respiratory management: every Goliath needs a David. An evidence based evaluation of problems. *Pulmonology Epub*. 2020; 26(4): p. 213-220.
12. Garbi M. National Institute for Health and Care Excellence clinical guidelines development principles and processes. *Heart BMJ Journals* 2021; 107(12): p. 949-953.
13. Price S, Singh S, Ledot S, Bianchi P, Hind M, Tavazzi G, et al. Respiratory management in severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *Eur J Acute Cardiovascular Care heart*. 2020; 9(3): p. 229-238.
14. Paul V, Patel S, Royse M, Odish M, Malhotra A, Koenig S. Prone position in non-intubated (PNI) in times of COVID-19: case series and a review. *J Intensive Care Med*. 2020. 35(8): p. 818-824.

15. Guérin C, Reignier J, Richard JC, Beuret P, Gacouin A, Boulain T, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2013; 368(23): p. 2159-2168.
16. Lindahl SGE. Using the prone position could help to combat the development of fast hypoxia in some patients with COVID-19. *Acha Paediatrici*. 2020; 109(8): p. 1539-1544.
17. Venus K, Munshi L, M Fralick. Prone positioning for patients with hypoxic respiratory failure related to COVID-19. *CMAJ*. 2020; 192(47): p. E1532-E1537.
18. Koulouras V, Papathanakos G, Papathanakos A, Nakos G. Efficacy of prone position in acute respiratory distress syndrome patients: A pathophysiology-based review. *World J Crit Care Med*. 2016; 5(2): p. 121.
19. Malhotra A, Kacmarek RMJ, Finlay GUWK. Prone ventilation for adult patients with acute respiratory distress syndrome. *Uptodate*. 2020.
20. Lang M, Som A, Mendoza DP, Flores EJ, Reid N, Carey D, et al. Hypoxaemia related to COVID-19: vascular and perfusion abnormalities on dual-energy CT. *Lancet Infect Dis*. 2020; 20(12): p. 1365-1366.
21. Ciceri F, Beretta L, Scandroglio AM, Colombo S, Landoni G, Ruggeri A, et al. Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis. *Crit Care Resusc*. 2020; 22(2): p. 95.
22. Kallet RH. A comprehensive review of prone position in ARDS. *Respir Care*. 2015. 60(11): p. 1660-1687.
23. Pelosi P, Brazzi L, Gattinoni L. Prone position in acute respiratory distress syndrome. *Eur Respir. J*. 2002; 20(4): p. 1017-1028.
24. Guerin C, Gaillard S, Lemasson S, Ayzac L, Girard R, Beuret P, et al. Effects of systematic prone positioning in hypoxemic acute respiratory failure: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004; 292(19): p. 2379-2387.
25. Guerin C, Beuret P, Constantin JM, Bellani G, Garcia-Olivares P, Roca O, et al. A prospective international observational prevalence study on prone positioning of ARDS patients: the APRONET (ARDS Prone Position Network) study. *Intensive Care Med*. 2018; 44(1): p. 22-37.
26. Ding L, Wang L, Ma W, He H. Efficacy and safety of early prone positioning combined with HFNC or NIV in moderate to severe ARDS: a multi-center prospective cohort study. *Crit Care*. 2020; 24(1): p. 28.
27. Munshi L, Sorbo LD, 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 (4): p. 280-288.
28. Marini JJ, Josephs SA, Mechlin M, Hurford WE. Should Early Prone Positioning Be a Standard of Care in ARDS With Refractory Hypoxemia? *Resp Care*. 2016; 61(11): p. 818-829.
29. Scholten EL, Beitler JR, Prisk GK, Malhotra A. Treatment of ARDS with prone positioning. *Chest*. 2017; 151(1): p. 215-224.

30. Pan C, Chen L, Cong L, Zhang W, Xia J, Sklar MC, et al. Lung recruitability in COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome: a single-center observational study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020; 201(10): p. 1294-1297.
31. Sun Q, Qiu H, Huang M, Yang Y. Lower mortality of COVID-19 by early recognition and intervention: experience from Jiangsu Province. *Ann Intensive Care*. 2020; 10(1): p. 1-4.
32. Elharrar X, Trigui Y, Dols A, Touchan F, Martinez S, Prud'homme E, et al. Use of prone positioning in nonintubated patients with COVID-19 and hypoxemic acute respiratory failure. *JAMA*. 2020; 323(22): p. 2336-2338.
33. Xu Z, Wang T, Qin X, Yanli J, Zha L, Lu W. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020; 8(4): p. 420-422.
34. Bamford P, Bentley A, Dean J, Whitmore D, Wilson-Baig N. ICS guidance for prone positioning of the conscious COVID patient 2020. 2020. Available from: <https://emcrit.org/wp-content/uploads/2020/04/2020-04-12-Guidance-for-conscious-proning.pdf>
35. Huan CF, Zhaung YF, Liu J, Tay CK, Sewa DW. Rationale and significance of patient selection in awake prone positioning for COVID-19 pneumonia. *Eur Resp J*. 2020. 56(3).
36. Damarla M, Zaeh S, Niedermayer S, Merck S, Nirajan-Azadi S, Broderick B, et al. Prone positioning of nonintubated patients with COVID-19. *Am J Resp Critic Care Med*. 2020; 202(4): p. 604-606.
37. Reddy MP, Subramanian A, Afroz A, Billah B, Lim ZJ, Zubarev A, et al. Prone positioning of non-intubated patients with COVID-19-A Systematic Review and Meta-analysis. *Crit Care Med*. 2020; 49(10): p. 1001-1014.
38. Ibarra-Estrada MA, Marín-Rosales M, García-Salcido R, Aguirre-Díaz SA, Vargas-Obieta A, Chávez-Peña Q, et al. Prone positioning in non-intubated patients with COVID-19 associated acute respiratory failure, the PRO-CARF trial: A structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2020; 21(1): p. 1-2.
39. Hepokoski ML, Odish M, Malhotra A. Prone positioning in acute respiratory distress syndrome: why aren't we using it more? *J Thorac Dis*. 2018; 10 (9): p. S1020.
40. Pérez-Nieto OR, Guerrero-Gutiérrez MA, Deloya-Tomas E, Namendys-Silva SA. Prone positioning combined with high-flow nasal cannula in severe noninfectious ARDS. *Crit Care*. 2020; 24(1): p. 1-3.
41. Malinowski AK, Snelgrove J, Okun N. Excluding pregnancy from COVID-19 trials: Protection from harm or the harm of protection? *CMAJ*. 2020; 192(23): p. E634-E634.
42. Bloomfield R, Noble DW, Sudlow AJC. Prone position for acute respiratory failure in adults. *Cochrane*. 2015; (11).
43. Griffiths MJ, McAuley DF, Perkins GD, Barret N, Blackwood B, Boyle A, et al. Guidelines on the management of acute respiratory distress syndrome. *BMJ Open Respir Res*. 2019; 6(1): p. e000420.
44. Coppo A, Bellani G, Winterton D, Pierro MD, Faverio AP, Kairo M, et al. Feasibility and physiological effects of prone positioning in non-intubated patients with acute respiratory

failure due to COVID-19 (PRON-COVID): a prospective cohort study. *The Lancet*. 2020; 8(8): p. 765-774.

45. Tan W, Xu DY, Xu MJ, Wang ZF, Dai B, Li LL et al. The efficacy and tolerance of prone positioning in non-intubation patients with acute hypoxemic respiratory failure and ARDS: a meta-analysis. *SAGE*. 2021; 15: p. 17534666211009407.

46. Qadri SK, Ng P, Toh TSW, Loh SW, Lin HCB, Fan E, et al. Critically Ill Patients with COVID-19: A Narrative Review on Prone Position. *Pulm Ther*. 2020; (6): p. 233–246.

47. Sartini C, Tresoldi M, Scarpellini P, Tettamanti A, Landoni FG, Zangrillo A. Respiratory Parameters in Patients With COVID-19 After Using Noninvasive Ventilation in the Prone Position Outside the Intensive Care Unit. *JAMA*. 2020; 323(22): p. 2338–2340.

48. Caputo ND, Strayer RJ, Levitan R. Early self-proning in awake, non-intubated patients in the emergency department: a single ED's experience during the COVID-19 pandemic. *Acad Emerg Med*. 2020; 27(5): p. 375-378.

49. Thompson AE, Ranard L, Wei Y, Jelic S. Prone Positioning in Awake, Nonintubated Patients With COVID-19 Hypoxemic Respiratory Failure. *JAMA*. 2020; 180 (11): p. 1539.