



Impacto da pronação em pacientes com COVID-19 e SDRA em ventilação mecânica invasiva: estudo de coorte multicêntrico

Marieta C A Cunha¹, Jociane Schardong², Natiele Camponogara Righi^{2,3}, Adriana Claudia Lunardi⁴, Guadalupe Nery de Sant'Anna⁴, Larissa Padrão Isensee⁴, Rafaella Fagundes Xavier⁴, Kaciane Roberta Brambatti⁵, José Eduardo Pompeu⁴, Fabiano Frâncio⁵, Luiza Martins Faria⁶, Rozana Astolfi Cardoso⁷, Antonio Marcos Vargas da Silva², Camila de Christo Dorneles⁸, Roberta Weber Werle⁸, Juliana Carvalho Ferreira¹, Rodrigo Della Múa Plentz^{2,3}, Celso R F Carvalho⁴

1. Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
2. Serviço de Fisioterapia, Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.
3. Departamento de Fisioterapia, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSPA – Porto Alegre (RS) Brasil.
4. Departamento de Fisioterapia, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
5. Hospital Tacchini, Bento Gonçalves (RS) Brasil.
6. Departamento de Fisioterapia, Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis (SC) Brasil.
7. Departamento de Fisioterapia, Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte, Belo Horizonte (MG) Brasil.
8. Hospital Universitário de Santa Maria, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria (RS) Brasil.

Recebido: 23 setembro 2021.

Aprovado: 19 janeiro 2022.

Trabalho realizado no Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP); Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Porto Alegre (RS); Hospital Tacchini, Bento Gonçalves (RS); Hospital Universitário de Santa Maria, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria (RS); Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis (SC); e Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte, Belo Horizonte (MG) Brasil.

INTRODUÇÃO

Em casos graves de COVID-19, há uma tempestade de citocinas caracterizada por estado hiperinflamatório, edema intersticial, insuficiência respiratória hipoxêmica, comprometimento da perfusão pulmonar e falência de múltiplos órgãos.⁽¹⁾ Uma parcela significativa dos indivíduos com COVID-19 apresenta déficit na relação ventilação-perfusão semelhante à SDRA moderada a grave, mas com padrão patológico atípico e heterogêneo.⁽²⁻⁵⁾

A SDRA por COVID-19 apresenta um espectro de fenótipos clínicos que variam em graus de infiltração

pulmonar, lesão trombótica concomitante e recrutamento e complacência pulmonares; portanto, uma mecânica respiratória heterogênea. Assim, alguns pacientes são mais ou menos propensos a responder à pronação, e subgrupos tendem a apresentar comportamentos diferentes e mortalidade elevada.⁽⁶⁾

A pronação tem sido recomendada como terapia de resgate pela OMS e pela *Surviving Sepsis Campaign* na hipoxemia refratária resultante da SDRA por COVID-19.⁽⁷⁻⁹⁾ Os principais efeitos da pronação são melhora da complacência da parede torácica, uniformidade do gradiente de pressão pleural, recrutamento das regiões

RESUMO

Objetivo: Identificar fatores que levam a uma resposta positiva da oxigenação e fatores preditivos de mortalidade após a pronação. **Métodos:** Estudo de coorte retrospectivo multicêntrico envolvendo sete hospitais brasileiros. Os critérios de inclusão foram idade > 18 anos com diagnóstico suspeito ou confirmado de COVID-19, ventilação mecânica invasiva, relação $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 < 150$ mmHg e pronação. Após a primeira sessão de pronação, uma melhora de 20 mmHg na relação $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ foi definida como resposta positiva.

Resultados: O estudo envolveu 574 pacientes, dos quais 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* (SAPS III) e no SOFA e menores níveis de dímero D ($p = 0,01$; $p = 0,04$; e $p = 0,04$, respectivamente). Sugeriu-se que a pontuação no SAPS III e a $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ iniciais seriam preditores da resposta da oxigenação. A taxa de mortalidade foi de 69,3%. Maior risco de mortalidade foi associado à idade (OR = 1,04 [IC95%: 1,01-1,06]), tempo até a primeira sessão de pronação (OR = 1,18 [IC95%: 1,06-1,31]), número de sessões (OR = 1,31 [IC95%: 1,00-1,72]), porcentagem de comprometimento pulmonar (OR = 1,55 [IC95%: 1,02-2,35]) e imunossupressão (OR = 3,83 [IC95%: 1,35-10,86]).

Conclusões: Nossos resultados mostram que a maioria dos pacientes de nossa amostra apresentou resposta positiva da oxigenação após a primeira sessão de pronação. No entanto, a taxa de mortalidade foi elevada, provavelmente em virtude do estado de saúde e número de comorbidades dos pacientes e da gravidade de sua doença. Nossos resultados também sugerem que a pontuação no SAPS III e a $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ inicial predizem a resposta da oxigenação; além disso, idade, tempo até a primeira sessão de pronação, número de sessões, comprometimento pulmonar e imunossupressão podem predizer mortalidade.

Descritores: Síndrome do desconforto respiratório; Infecções por coronavírus; Pneumologia; COVID-19; Decúbito ventral; SARS-CoV-2.

Endereço para correspondência:

Celso R F Carvalho. Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, Avenida Doutor Arnaldo, 455, Sala 1210, CEP 01246-903, São Paulo, SP, Brasil.

Tel.: 55 11 3061-7317. E-mail: cscarval@usp.br

Apoio financeiro: Este estudo recebeu apoio financeiro do Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação — Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (MCTI/CNPq; Processo n. 312279/2018-3). Este estudo também recebeu apoio financeiro parcial da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES; Código de Financiamento 001).

dorsais e alterações na distribuição das unidades alveolares.⁽¹⁰⁾

A recomendação é a associação da pronação com estratégias ventilatórias protetoras, utilizando baixo VT (6 mL/kg de peso predito), pressão de platô do sistema respiratório (Pplatô) < 30 cmH₂O e infusão de bloqueador neuromuscular.^(11,12) Além disso, há evidências de que a pronação proporciona melhores desfechos quando aplicada mais precocemente (nas primeiras 48 h após o início da doença) e mantida por pelo menos 12-16 h.^(1,9,11)

Desde o início da pandemia, os pesquisadores mostraram que a pronação é eficaz e segura no tratamento da SDRA por COVID-19. No entanto, buscamos entender quais pacientes seriam mais suscetíveis a uma melhor resposta. O objetivo principal do estudo foi identificar os fatores que levariam a uma resposta positiva da oxigenação após o uso da manobra de pronação. O objetivo secundário foi identificar fatores preditivos de mortalidade.

MÉTODOS

Este estudo retrospectivo multicêntrico foi realizado em sete hospitais brasileiros envolvendo uma coorte de 574 pacientes com SDRA grave por COVID-19 intubados e em ventilação mecânica. Os comitês de ética em pesquisa clínica de todos os hospitais envolvidos aprovaram o estudo (Protocolo n. 31881520.3.1001.5335). O consentimento livre e esclarecido foi dispensado em virtude da natureza retrospectiva do estudo.

A coleta de dados foi realizada entre 1º de junho e 30 de dezembro de 2020. Os autores tiveram acesso aos prontuários eletrônicos de suas instituições afiliadas. Os dados foram coletados por meio de formulários padronizados, resguardando a identificação de cada paciente. Os principais objetivos foram identificar fatores preditivos de melhora da oxigenação e de mortalidade entre os pacientes posicionados em pronação.

Os critérios de inclusão foram suspeita ou confirmação de COVID-19, necessidade de ventilação mecânica invasiva, presença de SDRA grave (PaO₂/FIO₂ < 150 mmHg) e idade ≥ 18 anos. O diagnóstico confirmado de COVID-19 foi baseado em sintomas clínicos e teste RT-PCR positivo; o diagnóstico altamente suspeito de COVID-19 foi baseado em teste RT-PCR negativo, mas acompanhado de sinais clínicos de COVID-19, como sintomas semelhantes aos da gripe, dispneia progressiva, imagens radiológicas pulmonares compatíveis e epidemiologia positiva.

Os pacientes com teste RT-PCR negativo foram incluídos em virtude da alta probabilidade de resultados falso-negativos. No entanto, os pacientes que foram submetidos à pronação quando acordados, sem ventilação mecânica invasiva, foram excluídos.

Todos os pacientes foram divididos em dois grupos de acordo com a resposta da oxigenação. A relação PaO₂/FIO₂ foi calculada antes e após a primeira sessão

de pronação. Os pacientes que apresentaram aumento da relação PaO₂/FIO₂ ≥ 20 mmHg após a sessão foram alocados para o grupo respondedor, enquanto aqueles com aumento < 20 mmHg após a sessão foram alocados para o grupo não respondedor.

A sobrecarga causada pelo pico inicial da doença no Brasil inviabilizou a coleta de amostras laboratoriais em tempo hábil. Portanto, não foi possível realizar a gasometria uma hora após a pronação, conforme preconizado. Os dados considerados no estudo foram os obtidos o mais próximo do início e final da primeira sessão de pronação. Os pacientes incluídos foram acompanhados até a alta hospitalar. O desfecho mortalidade incluiu os eventos ocorridos durante a internação.

Disponibilidade dos dados do estudo

Os conjuntos de dados gerados e analisados durante o presente estudo estão disponíveis no repositório Zenodo (<https://zenodo.org/badge/DOI/10.5281/zenodo.4667698.svg>).

Variáveis coletadas

Os seguintes dados foram coletados: idade, sexo, raça, comorbidades e IMC. O comprometimento pulmonar foi avaliado por TC de tórax realizada mais próximo do período de intubação. De acordo com o relatório do radiologista nos prontuários, a porcentagem de comprometimento parenquimatoso foi classificada em < 25%, 25-50%, 51-75% ou > 75%. O envolvimento pulmonar foi subclassificado em I (< 25%), II (25-50%), III (51-75%) e IV (> 75%) para permitir a análise dos dados.

Os níveis de dímero D foram avaliados utilizando o imunoensaio automatizado HemosIL HS-500 (Instrumentation Laboratory Company, Bedford, MA, EUA). O nível considerado para fins estatísticos foi o obtido o mais próximo da primeira sessão de pronação caso o paciente tivesse sido submetido a várias medições. As pontuações no *Simplified Acute Physiology Score III* (SAPS III) e no SOFA consideradas para análise foram coletadas no momento da admissão na UTI.

As seguintes comorbidades foram relatadas: imunossupressão; hipertensão arterial; diabetes; obesidade; tabagismo e consumo de álcool; e doenças neurológicas, hematológicas, respiratórias ou cardiovasculares. Foram considerados imunossuprimidos os pacientes com histórico de transplante de órgãos e também os com doença renal crônica, os com HIV/AIDS e os pacientes em tratamento de câncer.

Dados dos parâmetros ventilatórios, da mecânica respiratória (isto é, pressão de distensão, Pplatô e complacência estática do sistema respiratório) e da gasometria arterial foram coletados antes e após a primeira sessão de pronação. O tempo até a primeira sessão de pronação foi definido como o tempo entre o primeiro procedimento de intubação e a primeira sessão de pronação.

Foram registrados a duração total da primeira sessão de pronação (em h), o número de sessões e os efeitos adversos. Também foram registrados os desfechos dos pacientes, incluindo tempo de ventilação mecânica invasiva, tempo de internação na UTI e no hospital, reintubação e sobrevida.

Análise estatística

As variáveis contínuas e categóricas foram expressas em medianas (intervalos interquartis) e frequências absolutas e relativas, respectivamente. As comparações entre os dois grupos (respondedores e não respondedores) foram realizadas por meio de um teste independente ou do teste de Mann-Whitney. Utilizou-se regressão logística para examinar os fatores associados com a resposta à pronação e a mortalidade. Realizou-se então uma regressão do tipo *stepwise forward* para identificar as variáveis clínicas que se correlacionavam com a alteração no nível de oxigenação. Em seguida, a multicolinearidade foi avaliada por meio do fator de inflação da variância (valores > 2 foram excluídos). Os resultados são apresentados como *odds ratios* e intervalos de confiança de 95%. Utilizou-se o programa IBM SPSS Statistics, versão 26.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, EUA) para a análise estatística. O nível de significância adotado foi de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Durante o período do estudo, 574 pacientes consecutivos foram incluídos. A mediana de idade foi de 59 anos. Sexo masculino e raça branca foram as autorrespostas mais prevalentes. As comorbidades mais comuns em ambos os grupos foram hipertensão arterial e diabetes. Sobrepeso ou obesidade foi a terceira comorbidade mais prevalente. A média do IMC foi de 29,4 kg/m² (Tabela 1).

A média geral da pontuação no SAPS III foi de 65, e a média geral da pontuação no SOFA foi de 9. O grau de envolvimento pulmonar na TC de tórax foi elevado; a maioria dos pacientes foi classificada como grau III (51-75%). A média geral do nível de dímero D foi de 9,6 µg/m. As pontuações no SAPS III e no SOFA e os níveis de dímero D foram significativamente menores no grupo respondedor. Em geral, os pacientes apresentaram Pplatô < 30 cmH₂O, e o tempo de pronação foi maior que 12-16 h.

A mediana do tempo até a primeira sessão de pronação foi de 48 h (24-120 h) e 72 h (24-144 h) nos grupos respondedor e não respondedor, respectivamente ($p = 0,02$). Em geral, os pacientes necessitaram de 2 (1-3) sessões de pronação, não havendo diferença no número de sessões realizadas entre os grupos.

Tabela 1. Características basais dos pacientes com SDRA por COVID-19 no momento da admissão na UTI.^{a,b}

Variáveis	Amostra inteira (n = 574)	Grupos		p
		Respondedor (n = 412)	Não respondedor (n = 162)	
Idade, anos	59 [49-69]	59 [49-69]	59 [50-70]	
Sexo masculino	336 (58,5)	237 (57,5)	99 (61,1)	0,43
Raça autorreferida				
Branca	348 (60,6)	253 (61,4)	95 (58,6)	0,47
Parda	163 (28,4)	112 (27,2)	51 (31,5)	
Negra	37 (6,4)	27 (6,6)	10 (6,2)	
Asiática	4 (0,7)	3 (0,7)	1 (0,6)	
Comorbidades				
Hipertensão arterial	334 (58,2)	237 (57,5)	97 (59,9)	0,60
Diabetes mellitus	225 (39,2)	161 (39,1)	64 (39,5)	0,88
Obesidade	224 (39)	163 (39,6)	61 (37,7)	0,73
Tabagismo	115 (20)	78 (18,9)	37 (22,8)	0,26
Pneumopatia	75 (13,1)	54 (13,1)	21 (13,0)	0,98
Imunossupressão	62 (10,8)	48 (11,7)	14 (8,6)	0,31
Pontuação no SAPS III	65 [54-77]	63 [52-75]	68 [56-79]	0,01
Pontuação no SOFA	9 [6-12]	9 [6-12]	10 [7-13]	0,04
Achados pulmonares na TC de tórax				
I (< 25%)	7 (1,2)	6 (1,5)	1 (0,6)	0,91
II (25-50)	60 (10,5)	38 (9,2)	22 (13,6)	
III (51-75)	151 (26,3)	104 (25,2)	47 (29,0)	
IV (> 75%)	45 (7,8)	30 (7,3)	15 (9,3)	
IMC, kg/m ²	29,4 [24,8-32,6]	29,4 [24,8-32,7]	29,2 [24,4-32,3]	0,75
Dímero D, ng/mL	9.634 [943-5.426]	9.224 [891-4.452]	10.534 [1.146-6.376]	0,04

SAPS III: *Simplified Acute Physiology Score III*. ^aValores expressos em mediana [IIQ] ou n (%). ^bDados faltantes: diabetes mellitus (n = 1); obesidade (n = 3); tabagismo (n = 2); pneumopatia (n = 1); imunossupressão (n = 2); pontuação no SAPS III (n = 141); pontuação no SOFA (n = 159); TC de tórax (n = 310); IMC (n = 42); e dímero D (n = 149).

A maioria dos pacientes recebeu drogas vasoativas e infusão de bloqueio neuromuscular, e uma pequena parcela necessitou de traqueostomia e/ou reintubação durante o período de acompanhamento. A mediana do tempo de internação na UTI foi de 20 dias e a de internação hospitalar foi de 27 dias (Tabela 2).

Pronação e melhora da oxigenação

A relação $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ melhorou em 412 pacientes (72%) após a primeira sessão de pronação. A mediana da diferença na $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ após a primeira sessão de pronação foi expressivamente maior no grupo respondedor (84 [41-111] mmHg vs. -9,2 [-20,5 a 7,0] mmHg). Conforme mencionado anteriormente, as pontuações no SAPS III e no SOFA e os níveis de dímero D foram significativamente menores no grupo respondedor.

Entre os parâmetros ventilatórios, o grupo respondedor apresentou menor FR, PaO_2 e PaCO_2 , mas sem alterações significativas no pH arterial. Além disso, a relação $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ inicial foi menor no grupo respondedor. Em relação ao grupo não respondedor, constatou-se que o tempo até a primeira sessão de pronação foi maior e que a duração da sessão foi menor.

As seguintes variáveis clínicas relacionadas à resposta da oxigenação foram estudadas: SAPS III, número de sessões, complacência estática do sistema respiratório, relação $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ basal e nível de dímero D. Após análise de regressão logística multivariada, SAPS III e relação $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ basal apresentaram associação significativa com melhora da oxigenação (Tabela 3).

Pronação e mortalidade

Mais da metade dos pacientes apresentou desfecho desfavorável após a pronação. Embora não tenha

Tabela 2. Manejo da ventilação, resposta à pronação e desfechos dos pacientes estudados.

Variáveis	Amostra inteira (n = 574)	Grupos		p*
		Respondedor (n = 412)	Não respondedor (n = 162)	
Suporte ventilatório pré-pronação				
PEEP, cmH ₂ O	11 [10-12]	11 [10-12]	11 [10-12]	0,66
FIO ₂ , %	80 [65-100]	80 [65-100]	80 [60-100]	0,11
FR, ciclos/min	28 [24-32]	28 [24-32]	30 [25-34]	< 0,001
VT, mL	387 [335-435]	385 [330-440]	390 [350-420]	0,76
Pressão de distensão	13 [11-16]	13 [11-15]	14 [11-16]	0,69
Pplatô, cmH ₂ O	24 [22-28]	24 [22-28]	24 [22-28]	0,82
Cest, mL/cmH ₂ O	31,2 [23,0-37,0]	31,2 [23,0-36,5]	31,0 [22,0-37,5]	0,75
Gasometria pré-pronação				
pH arterial	7,31 [7,25-7,38]	7,32 [7,26-7,39]	7,30 [7,25-7,36]	0,05
PaO ₂ , mmHg	74,7 [64-83]	74 [63-82]	77 [65-84]	0,04
PaCO ₂ , mmHg	53,8 [45-60]	53 [43-59]	56 [47-61]	0,01
HCO ₃ , mEq/L	27 [23-30]	26,7 [23-30]	28 [23-30]	0,62
Relação PaO ₂ /FIO ₂ inicial, mmHg	100 [79-120]	97 [77-118]	103 [83-123]	0,01
Tempo até 1ª manobra de pronação, dias	2 (1-5)	2 [1-5]	3 [1-6]	0,02
Duração da 1ª manobra de pronação, h	18,3 (16,2-20,5)	18,6 [16,5-20,9]	17,6 [16,0-20,0]	0,04
Sessões de pronação, n	2 [1-3]	2 [1-3]	2 [1-2]	0,74
Resposta da oxigenação/resposta ventilatória pós-pronação				
ΔPaO ₂ /FIO ₂ , mmHg	57,8 [14,7-90]	84 [41-111]	-9,2 [-21 a 7]	< 0,001
ΔPCO ₂ , mmHg	-3,0 [-10,0 a 5,0]	-2,5 [-9,4 a 5,1]	-3,8 [-11,5 a 4,0]	0,33
Complicações	31 (5,4)	10 (2,4)	21 (13,0)	< 0,001
Intervenções medicamentosas				
Anticoagulantes	559 (97,4)	398 (96,6)	161 (99,4)	0,07
Vasopressores	509 (88,7)	361 (87,6)	148 (91,4)	0,16
Tempo de VM, dias	18 (9-23)	18 (9-22)	18 (10-24)	0,61
Tempo de internação na UTI, dias	20 [11-26]	21 [11-26]	20 [10-25]	0,49
Tempo de internação no hospital, dias	27 [14-35]	28 [14-35]	26 [12-34]	0,05
Reintubação	76 (13,2)	54 (13,1)	22 (13,6)	0,89
Traqueotomia	115 (20,0)	85 (20,6)	30 (18,5)	0,61
Mortalidade hospitalar	398 (69,3)	277 (67,2)	121 (74,7)	0,08

VM: ventilação mecânica; Pplatô: pressão de platô do sistema respiratório; Cest: complacência estática do sistema respiratório; e HCO₃: bicarbonato. *Valores expressos em mediana [IIQ] ou n (%). ^aDados faltantes: PEEP (n = 1); FR (n = 5); VT (n = 4); pressão de distensão (n = 238); Pplatô (n = 233); Cest (n = 253); duração da primeira manobra de pronação (n = 2); complicações (n = 8); anticoagulantes (n = 1); vasopressores (n = 2); reintubação (n = 5); e traqueotomia (n = 2). *Teste de Mann-Whitney para variáveis contínuas e teste do qui-quadrado para variáveis categóricas.

sido observada diferença entre respondedores e não respondedores ($p = 0,08$), os respondedores apresentaram menor mortalidade do que os não respondedores (67,2% vs. 74,7%).

A mortalidade apresentou associação com idade, tempo até a primeira sessão de pronação, pontuações no SAPS III e no SOFA, número de sessões de pronação, extensão do comprometimento pulmonar na TC de tórax, imunossupressão, pH arterial inicial e PaCO_2 . Após análise de regressão logística multivariada, idade, tempo até a primeira sessão, número de sessões, extensão do comprometimento pulmonar, imunossupressão e pH arterial inicial apresentaram associação independente com o risco de mortalidade (Tabela 3).

DISCUSSÃO

Realizamos um estudo multicêntrico retrospectivo envolvendo sete hospitais brasileiros em uma coorte de 574 pacientes com SDRA grave por COVID-19 intubados e em ventilação mecânica. Nossos resultados mostraram que a maioria dos pacientes (72%) teve melhora da oxigenação após a primeira sessão de pronação, e essa resposta apresentou associação com a pontuação no SAPS III e a relação $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$. Também observamos uma taxa de mortalidade elevada durante a permanência na UTI que apresentou associação com idade, tempo até a primeira sessão de pronação, número de sessões, comprometimento pulmonar e imunossupressão.

Os pacientes foram subdivididos de acordo com a melhora da oxigenação utilizando um ponto de corte de 20 na $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$. Embora a $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ tenha sido utilizada para avaliar a resposta da oxigenação em pacientes com SDRA, não há pontos de corte estabelecidos. A maioria dos estudos utilizou uma melhora de 10-20 mmHg na PaO_2 ou um aumento de 10-20% na $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$.⁽¹³⁾ Além disso, identificamos que o grupo respondedor apresentou menores pontuações no SAPS III e no SOFA e menores níveis de dímero D. Os escores SAPS III e SOFA são sistemas para predição de mortalidade em pacientes internados

na UTI. Além disso, níveis elevados de dímero D em pacientes com COVID-19 apresentam associação com anormalidades hemostáticas e desfechos ruins e podem predizer o risco de mortalidade.^(6,14-16) Em conjunto, nossos resultados reforçam a relevância clínica do uso das pontuações no SAPS III e no SOFA e dos níveis de dímero D para predizer mortalidade em pacientes com SDRA por COVID-19.

Não encontramos reduções significativas da mortalidade ao compararmos os grupos respondedor e não respondedor (67,2 vs. 74,7%; $p = 0,08$). Outros estudos também não conseguiram determinar essa correlação em pacientes com SDRA por COVID-19. No entanto, um estudo retrospectivo com 648 pacientes intubados com SDRA por COVID-19 e posicionados em pronação mostrou que a resposta da oxigenação pode reduzir a mortalidade.⁽¹⁰⁾ Nossos resultados sugerem que idade, imunossupressão prévia, extensão do envolvimento pulmonar, tempo até o início da primeira sessão de pronação, número de sessões e pH arterial basal são preditores de mortalidade.

A mortalidade geral foi de 69,3%. Nossa hipótese é a de que nossos pacientes apresentaram piores desfechos em virtude de sua condição socioeconômica e sua condição de saúde, avaliada por meio da idade, comorbidades, pontuações no SAPS III e no SOFA, níveis de dímero D e extensão do comprometimento pulmonar. Weiss et al.⁽⁷⁾ encontraram uma mortalidade de 21,4% entre 42 pacientes que necessitaram de ventilação mecânica invasiva e foram submetidos à pronação. A média de idade dos pacientes foi de 58,5 anos, e a média da pontuação no SOFA foi de 6,8 no momento da admissão na UTI. Por outro lado, um bairro de população menos favorecida socioeconomicamente da cidade de Nova York apresentou taxa de mortalidade > 75%.⁽¹⁷⁾ Portanto, é preciso considerar que o presente estudo representa uma população carente de recursos em um país subdesenvolvido.

A elevada taxa de mortalidade também pode ser atribuída ao sistema de saúde sobrecarregado durante o primeiro pico da pandemia no Brasil. A taxa de mortalidade no Brasil foi de aproximadamente 80% entre

Tabela 3. Análise do modelo de regressão logística univariada para preditores de melhora da oxigenação e de mortalidade.

Variáveis	OR	IC95%	p
Resposta da oxigenação^a			
Pontuação no SAPS III	0,98	0,96-0,99	0,04
Relação $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ inicial, mmHg	0,98	0,97-0,98	< 0,001
Risco de mortalidade^b			
Idade, anos	1,04	1,01-1,06	< 0,001
Imunossupressão	3,83	1,35-10,86	0,01
Comprometimento pulmonar, % de envolvimento na TC de tórax			
pH arterial inicial	0,01	0,01-0,02	< 0,001
Tempo até a primeira sessão de pronação, dias	1,18	1,06-1,31	0,01
Sessões de pronação, n	1,31	1,00-1,72	0,04

SAPS III: *Simplified Acute Physiology Score III*. ^aA análise univariada incluiu os seguintes dados: pontuação no SAPS III, número de sessões, complacência estática do sistema respiratório, relação $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ inicial e nível de dímero D. ^bA análise univariada incluiu os seguintes dados: idade, tempo até a primeira sessão de pronação, pontuação no SOFA, pontuação no SAPS III, número de sessões, comprometimento pulmonar, imunossupressão, pH arterial inicial e PaCO_2 .

os 250.000 pacientes hospitalizados com COVID-19 e em ventilação mecânica.⁽¹⁸⁾ Além disso, a mediana do tempo até a realização da primeira sessão de pronação foi de 48 h (24-120 h) no grupo respondedor e de 72 h (24-144 h) no grupo não respondedor. Não conseguimos identificar os motivos pelos quais demorou tanto para alguns pacientes serem posicionados em pronação.

O estudo teve várias limitações. Em primeiro lugar, por se tratar de um estudo retrospectivo, não foi possível encontrar todos os dados nos prontuários eletrônicos para análise. Em segundo lugar, este é um estudo observacional, e, ao contrário de um ensaio clínico, a decisão e o momento da pronação não puderam ser controlados. Além disso, não foi possível avaliar as estratégias adotadas pelas equipes durante a manobra de pronação. Em terceiro lugar, outros tratamentos para melhorar a resposta à pronação, como o uso de oxigenação por membrana extracorpórea, hemodiálise e recrutamento alveolar, não foram realizados. Por fim, os critérios que utilizamos para avaliar a resposta à pronação não são universais; portanto, comparações com outros estudos devem ser feitas com cautela.

Nosso estudo mostrou que a maioria dos pacientes com SDRA por COVID-19 apresentou melhora da

oxigenação após a pronação. No entanto, a taxa de mortalidade foi elevada, provavelmente em virtude da má condição de saúde e elevado número de comorbidades dos pacientes e da gravidade de sua doença. Esses resultados destacam a utilidade da pronação para melhorar as trocas gasosas em pacientes com COVID-19, principalmente quando realizada precocemente e em indivíduos com melhor condição de saúde.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

MCAC, JS, NCR, ACL, GNS e LPI: desenho, concepção e planejamento do estudo; coleta dos dados; interpretação das evidências; e redação e revisão do manuscrito. KRB, JEP, FF, LMF, RAC, AMVS, CCD e RWW: concepção e planejamento do estudo; coleta dos dados; interpretação das evidências; revisão do manuscrito; e aprovação da versão final. JCF, RDMP e CRFC: desenho, concepção e planejamento do estudo; interpretação das evidências; e revisão do manuscrito.

CONFLITO DE INTERESSE

Não declarado.

REFERÊNCIAS

- Ghelichkhani P, Esmaili M. Prone Position in Management of COVID-19 Patients; a Commentary. *Arch Acad Emerg Med.* 2020;8(1):e48.
- Camporota L, Vasques F, Sanderson B, Barrett NA, Gattinoni L. Identification of pathophysiological patterns for triage and respiratory support in COVID-19. *Lancet Respir Med.* 2020;8(8):752-754. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30279-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30279-4)
- Chiumello D, Busana M, Coppola S, Romitti F, Formenti P, Bonifazi M, et al. Physiological and quantitative CT-scan characterization of COVID-19 and typical ARDS: a matched cohort study. *Intensive Care Med.* 2020;46(12):2187-2196. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06281-2>
- Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, Busana M, Romitti F, Brazzi L, et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes?. *Intensive Care Med.* 2020;46(6):1099-1102. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06033-2>
- Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J Infect.* 2020;80(6):607-613. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.037>
- Grasselli G, Tonetti T, Protti A, Langer T, Girardis M, Bellani G, et al. Pathophysiology of COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome: a multicentre prospective observational study. *Lancet Respir Med.* 2020;8(12):1201-1208. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30370-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30370-2)
- 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>
- Alhazzani W, Evans L, Alshamsi F, Møller MH, Ostermann M, Prescott HC, et al. Surviving Sepsis Campaign Guidelines on the Management of Adults With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in the ICU: First Update. *Crit Care Med.* 2021;49(3):e219-e234. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004899>
- World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: WHO; c2021 [cited 2021 Mar 24]. COVID-19 Clinical management: living guidance. Available from: <https://www.who.int/publications/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-1>
- 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.
- Guérin C, Reigner 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):2159-2168. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1214103>
- Guérin C, Albert RK, Beitler J, Gattinoni L, Jaber S, Marini JJ, et al. Prone position in ARDS patients: why, when, how and for whom. *Intensive Care Med.* 2020;46(12):2385-2396. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06306-w>
- Kallet RH. A Comprehensive Review of Prone Position in ARDS. *Respir Care.* 2015;60(11):1660-1687. <https://doi.org/10.4187/respcare.04271>
- Zhang L, Yan X, Fan Q, Liu H, Liu X, Liu Z, et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(6):1324-1329. <https://doi.org/10.1111/jth.14859>
- Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Mélot C, Vincent JL. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA.* 2001;286(14):1754-1758. <https://doi.org/10.1001/jama.286.14.1754>
- Silva Junior JM, Malbouisson LM, Nuevo HL, Barbosa LG, Marubayashi LY, Teixeira IC, et al. Applicability of the simplified acute physiology score (SAPS 3) in Brazilian hospitals. *Rev Bras Anesthesiol.* 2010;60(1):20-31. <https://doi.org/10.1590/S0034-70942010000100003>
- 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>
- Ranzani OT, Bastos LSL, Gelli JGM, Marchesi JF, Baião F, Hamacher S, et al. Characterisation of the first 250,000 hospital admissions for COVID-19 in Brazil: a retrospective analysis of nationwide data. *Lancet Respir Med.* 2021;9(4):407-418. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30560-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30560-9)