

Recomendações sobre Oxigenioterapia no Departamento de Emergência para Pacientes Suspeitos ou Confirmados de COVID-19 Versão 4; atualizada em 06/03/2021

Autores: Hélio Penna Guimarães¹, Daniel Ujakow Correa Schubert², Roseny dos Reis Rodrigues³, Ana Paula da Rocha Freitas⁴, Thiago Domingos Corrêa⁵, Kaile de Araujo Cunha⁶, Mario José Bueno⁷, Sergio Timerman⁸, Thiago Martins Santos⁹, Nicole Pinheiro Moreira¹⁰, Diego Amoroso¹¹, Jule Rouse de Oliveira Gonçalves Santos¹², Vitor Machado Benincá¹³ em nome da Associação Brasileira de Medicina de Emergência (ABRAMEDE),

1. Emergencista e Intensivista. Presidente da Associação Brasileira de Medicina de Emergência (ABRAMEDE). Médico do Departamento de Pacientes Graves (DPG) do Hospital Israelita Albert Einstein. Médico da UTI do Instituto de Infectologia Emílio Ribas. Doutor em Ciências pela USP
2. Emergencista, Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino-RJ. Médico Emergencista da Sala Vermelha do Hospital Estadual Getúlio Vargas, SES-RJ.
3. Anestesiologista e Intensivista. Médico do Departamento de Pacientes Graves (DPG) do Hospital Israelita Albert Einstein. Doutor em Medicina pela USP
4. Emergencista. Primeira Secretária da Associação Brasileira de Medicina de Emergência (ABRAMEDE). Médica da Emergência do Hospital de Pronto Socorro de Porto Alegre e do Hospital Mãe de Deus. Mestre em Ciências Médicas pela UFRGS.
5. Intensivista. Coordenador Médico do Centro de Terapia Intensiva do Departamento de Pacientes Graves (DPG) do Hospital Israelita Albert Einstein. Doutor em Ciências pela USP
6. Emergencista e Intensivista. Chefe Unidade Cuidados Clínicos Adulto do HU UFMA, Chefe da UTI COVID do HU UFMA, Coordenador Residência Medicina Emergência UDI Rede D'Or, Presidente da ABRAMEDE Regional Maranhão.
7. Emergencista. Hospital Quinta D'or- Rede D'Or'-RJ. Médico Ministério da Saúde.
8. Emergencista, Cardiologista e Intensivista. Diretor do Centro de Treinamento de Emergências Cardiovasculares e Ressuscitação e do Time de Resposta Rápida do Instituto do Coração (InCor) do HC da FMUSP. Coordenador do Centro de Treinamento da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Doutor em Ciências pela USP
9. Emergencista. Docente da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP
10. Emergencista. Preceptora da Residência de Medicina de Emergência IJF/ESP-CE
11. Emergencista. Médico do Departamento de Pacientes Graves do Hospital Israelita Albert Einstein
12. Supervisora da Residência de Medicina de Emergência ESCS/DF. Médica da sala vermelha do Hospital Regional de Santa Maria, DF. Presidente ABRAMEDE Regional Distrito Federal.
13. Clínico e Emergencista. Médico Emergencista dos Hospitais Unimed Criciúma e São João Batista - SC. Médico internista do Hospital São José de Criciúma. Professor do programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da UNESC.

1. Introdução

A hipoxemia é um marcador importante da doença COVID-19^{1,2}. A oferta de oxigênio para estes pacientes passa por discussão sobre como ofertá-lo, uma vez que as formas de oxigenioterapia devem evitar a maior disseminação da doença, sobretudo entre os profissionais de saúde, bem como a necessidade de poupar o uso desse recurso em um contexto de pandemia. Desse modo, entender o dimensionamento do uso racional da oxigenoterapia é fundamental.

O material contido nestas recomendações é baseado em artigos e diretrizes publicados e revisados, assim como na opinião de especialistas. Portanto, parte dessas recomendações deve ser ponderada como grau de evidências de nível C (evidência limitada ou opinião de especialistas). Este documento será atualizado continuamente à medida que mais evidências científicas estiverem disponíveis.

2. Alvo de Saturação de Oxigênio no Departamento de Emergência

Recomenda-se manter a saturação de O₂ maior que 94% para maior segurança do paciente. A curva de dissociação da hemoglobina³ demonstra a relação entre a SaO₂ e a PaO₂, observando – se declínio exponencial da PaO₂ com saturações menores que 94%. Particularmente monitorar com segurança a saturação dos pacientes com COVID-19 no Departamento de Emergência é fortemente recomendado, considerando a velocidade de deterioração que este grave quadro de insuficiência respiratória pode se manifestar. Escores de gravidade e alerta iniciais destes quadros^{4,5} recomendam escalonamento da vigilância quando o paciente apresenta saturação de O₂ menor que 94%, recebendo a indicação de oxigenoterapia suplementar.

Uma metanálise recente²⁹ demonstrou que o uso de alvos conservadores de oxigênio (abaixo de 94%-96%) em pacientes críticos admitidos na Unidade de Terapia Intensiva melhora desfechos e diminui mortalidade, porém o mesmo não foi demonstrado em um ensaio clínico randomizado de pacientes com Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SARA).⁴⁸ Tendo em vista que a COVID19 é uma doença nova, que se aproxima de uma SARA, no contexto de uma pandemia em um departamento de emergência, sugere-se manter a saturação de O₂ acima de 94% em pacientes suspeitos ou confirmados.^{49,50} É importante ressaltar que uma saturação de oxigênio menor que 90% não deve ser interpretada isoladamente como indicação para início de ventilação mecânica invasiva.⁵⁰ *Ver sessão sobre indicação de intubação orotraqueal.*

3. A Frequência Respiratória no Departamento de Emergência

Recomenda-se suplementar oxigênio para todo paciente com frequência respiratória (FR) maior ou igual 24 irpm. Mesmo com uma saturação acima de 94%, pacientes com FR maior ou igual 24 irpm estão sob maior risco de descompensação clínica, requerendo monitorização.⁴ Existem relatos de casos de pacientes com FR muito elevadas, acima de 30 irpm, que se encontram hipoxêmicos, porém sem sinais de esforço respiratório e sem referir dispneia. Esses pacientes devem ser suplementados com O₂ e reavaliados precocemente.⁵

Ver sessão sobre suplementação de O₂ e sessão sobre o trabalho ventilatório.

4. Insuficiência Respiratória Aguda Hipoxêmica no Departamento de Emergência

Define-se insuficiência respiratória aguda hipoxêmica como: Saturação de O₂ abaixo de 90% em ar ambiente (ou PaO₂ < 63 OU P/F < 200) ⁶ E Rebaixamento do Nível de consciência OU incapacidade de falar frases completas E sinais de esforço ventilatório importante (FR > 30 E utilização de musculatura acessória OU batimento de asa de nariz) ⁷. OU Hipoxemia severa (P/F < 100).

SatO₂ < 90% em AA ou paO₂ < 63 ou P/F < 200
+
Rebaixamento do nível de consciência

OU

SatO₂ < 90% em AA ou paO₂ < 63 ou P/F < 200 +
Incapacidade de falar frases completas
+
sinais de esforço ventilatório importante
(FR > 30 + [utilização de musculatura acessória OU batimento de asa de nariz])

Os pacientes com Insuficiência Respiratória Aguda Hipoxêmica estão sob maior risco de descompensação clínica e necessidade de ventilação mecânica invasiva.

5. Suplementação de O₂ no Departamento de Emergência

Recomenda-se iniciar a suplementação de O₂ para todo paciente com satO₂ em ar ambiente menor ou igual a 94%.⁵ Devido aos riscos de aerossolização, as alternativas para suplementação de O₂ em pacientes com suspeita ou confirmação de COVID-19 são limitadas ao cateter nasal de O₂ (cateter óculos), máscara com reservatório não reinalante e cateter nasal de alto fluxo. (Figura 1 e 2). Todos os outros dispositivos: máscara de Hudson ou Venturi ou nebulizador devem ser evitados.^{8,11}

Recomenda-se colocar uma máscara cirúrgica por cima do dispositivo de suplementação de O₂, sobretudo cateter óculos nasal como forma de evitar aerossolização. Recomenda-se não colocar água ou soro no umidificador quando suplementar O₂ no Departamento de Emergência para evitar aerossolização; utilizar os menores fluxos possíveis para manter a satO₂ > 94 % ou uma FR < 24.



Figura 1: Cateter Nasal O₂ (cateter óculos)



Figura 2: Máscara com Reservatório Não-Reinalante

Quanto maior o fluxo utilizado, maior o risco de aerossolização e potencial de contaminação dos profissionais de saúde e dos pacientes. Fluxo acima de 6l/min^{9,10} é considerado alto fluxo, com maior risco gerar aerossol. Adicionalmente, pacientes que demandam altos fluxos (acima de 10l/min em máscara com reservatório não reinalante) estão sob maior risco de descompensação clínica abrupta e evolução para necessidade de ventilação mecânica invasiva.⁵⁰

O cateter nasal de O₂ (cateter óculos) pode ser utilizado com fluxos de até 6l/min, mas habitualmente deve se estar atento à necessidade de fluxos superiores a 3l/min, devido ao risco de admissão em unidade de terapia intensiva ou semi-intensiva.⁵⁰

As Tabelas 1 e 2 abaixo sugerem valores aproximados para a Fração Inspiratória de Oxigênio (FiO₂) de acordo com o fluxo de oxigênio do dispositivo⁸ e levando – se em conta a integridade do sistema ventilatório e adequado volume corrente:

Tabela 1: Fração Inspiratória de Oxigênio (FiO₂) ofertada por Cateter Nasal e fluxo de oxigênio por minuto, somada ao ar ambiente

1 l/min	21-24%
2 l/min	25-28%
3 l/min	29-32%
4 l/min	33-36%
5 l/min	37-40%
6 l/min	41-44%

Tabela 2: Fração Inspiratória de Oxigênio (FiO₂) ofertada por Máscara não reinalante com reservatório do oxigênio e fluxo de oxigênio por minuto, somada ao ar ambiente

6 l/min	60%
7 l/min	70%
8 l/min	80%
9 l/min	+ 80%
10-15 l/min	+ 80%

6. Uso da Ventilação Não-Invasiva (VNI), CPAP ou Cateter Nasal de Alto Fluxo (CNAF) no Departamento de Emergência.

Sugere-se considerar o uso do CNAF e/ou VNI no Departamento de Emergência caso haja disponibilidade de um quarto individual com pressão negativa e/ou o paciente esteja no setor de coorte.

Sugere-se considerar o uso da VNI em pacientes com $FR > 24$ ou hipoxemia ou hipercápnicos, sem sinais de insuficiência respiratória.

Sugere-se o uso do Índice ROX (índice de Oxigenação Respiratória) para avaliar o risco de falha quando da implementação do CNAF. O Índice ROX é definido como a proporção de oximetria de pulso (SaO_2) sobre a fração inspirada em oxigênio (FiO_2) sobre a frequência respiratória (SaO_2/FiO_2 dividido pela FR). O Índice ROX maior igual a 4,8 medido com 02 h, 06 h ou 12 h após o início da terapia com CNAF está associado a menor risco de intubação. Valores de Índice ROX menor que 2,85 estão associados a elevado risco de intubação.

Recomenda-se que todos os profissionais envolvidos na assistência estejam utilizando proteção contra aerossolização (máscara N95, proteção facial e capote impermeável).

Recomenda-se utilizar a VNI preferencialmente no ventilador mecânico em circuito duplo, acoplado um filtro HEPA na saída exalatória e utilizar máscaras com boa vedação facial e filtro.

Muitas dúvidas ainda existem na literatura sobre a segurança do uso de VNI e do uso do CNAF com tratamento de pacientes com COVID19, sobretudo no que se diz respeito à contaminação de profissionais de saúde pelo risco de aerosolização e na sua capacidade de evitar a intubação orotraqueal.^{11,12,13,14, 30,31,32}

Alguns estudos e revisões recentes sugerem que na insuficiência respiratória hipoxêmica o uso do CNAF pode ser útil ao evitar a progressão para a necessidade de ventilação mecânica invasiva e o risco de aerossolização parece ser pequeno^{33,34}. Obedecendo as particularidades logísticas, considera-se que o CNAF parece ter maiores vantagens que o uso da VNI no contexto do COVID19.^{34,50}

Nas Recomendações do Surviving Sepsis Campaign para COVID19, os autores sugerem o uso de CNAF inicialmente sobre a VNI. E, caso hipoxemia persistente e incapacidade do uso do CNAF, sugere-se uma tentativa de VNI por até 1 hora, com posterior reavaliação.^{35, 50}

É importante ressaltar que os pacientes em pressão positiva devem ter sua vigilância dobrada e um limiar menor na decisão de progressão para intubação endotraqueal.

7. Autopronação ou Pronação Consciente no Departamento de Emergência

Sugere-se considerar o uso da autoprona para os pacientes que mantêm uma frequência respiratória elevada ($FR > 24$) e hipoxemia sem sinais de insuficiência respiratória a despeito de suplementação adequada de O₂ no Departamento de Emergência.

Sugere-se considerar o uso de autoprona ainda com o cateter nasal de O₂ otimizado (6l/min) antes do escalonamento para máscara com reservatório. (Figura 4)

Sugere-se considerar o uso da autoprona em pacientes em CNAF e VNI que ainda mantêm uma FR elevada e hipoxemia sem sinais de insuficiência respiratória aguda grave.

Experiências internacionais e nacionais com a autopronação tem mostrado melhora da frequência ventilatória e saturação quando o paciente posiciona – se em prona voluntariamente^{5,15,36-41}. O máximo de tempo que o paciente conseguir tolerar nessa posição, caso haja melhora clínica, pode ser estimulado. Seu impacto na mortalidade e/ou evolução para necessidade de ventilação mecânica invasiva ainda não está bem estabelecido, porém sua aplicação no Departamento de Emergência é possível^{40,41}. Ensaios clínicos randomizados estão em andamento para responder essas perguntas. Desse modo, não há substrato para recomendar a sua aplicação rotineira, mas sua consideração precoce pode ser promissora, sobretudo quando há escassez de recursos disponíveis.⁵⁰



Figura 3: Exemplo de paciente em autoprona + cateter nasal

Os pacientes autopronados em ventilação espontânea devem ser vigiados atentamente para deterioração clínica e sua intubação não deve ser retardada, caso surjam sinais de insuficiência respiratória ou rebaixamento do nível de consciência.

8. Trabalho Ventilatório no Departamento de Emergência

Recomenda-se ter como alvo, uma satO₂ > 94% e uma FR < 30, evitando-se alcalose ou acidose respiratória importantes, e lactato < 2.0 mmol/l (ou < 17mg/dl).

Tendo em vista inúmeras controvérsias existentes na literatura sobre a existência de diferentes fenótipos de COVID19 e a ocorrência de lesão pulmonar auto-inflingida pelo paciente (P-SILI) ^{7,42-46}, sugere-se que o Emergencista se atente para o grau de trabalho ventilatório do paciente: o aumento da pressão negativa intratorácica em situações de esforço ventilatório ou utilização de frequências muito elevadas ^{16,17}. Métodos para avaliação desse fenômeno não são amplamente disponíveis no Departamento de Emergência, porém a ectoscopia clínica de esforço ventilatório, um drive ventilatório inefetivo com retenção de CO₂ – visto em frequências muito elevadas e no fenômeno de reinalação de CO₂ – e uma saturação de O₂ que não se sustenta, o aumento do lactato na gasometria¹⁸ – na ausência de sinais de choque, traduzindo-se como aumento do trabalho ventilatório –, podem ser parâmetros para uma necessidade de pressão positiva e o estabelecimento de uma estratégia de ventilação protetora.

9. Indicação para Intubação Orotraqueal

Recomenda-se que o paciente seja avaliado em um contexto clínico considerando comorbidades, nível de consciência, sinais de insuficiência respiratória a despeito de otimização de oxigenioterapia ou pressão positiva.

Não se recomenda a intubação orotraqueal baseando-se apenas em Hipoxemia Refratária sem esforço ventilatório ou sem sinais de trabalho ventilatório elevado.

Recomenda-se a intubação orotraqueal para os pacientes que se encontram em franca insuficiência respiratória associados com rebaixamento do nível de consciência e/ou aumento do trabalho ventilatório/esforço ventilatório elevado.

10. Broncoespasmo

a) Broncodilatadores inalatórios

- Devemos seguir os protocolos de manejo de broncoespasmo já estabelecidos;
- Deve-se dar preferência ao uso de broncodilatadores inalatórios na forma de spray microdosador, evitando nebulização por essa impor um risco de aerossolização e contaminação;
- Caso seja impossível o uso de microdosador e a nebulização não puder ser evitada, esta deve ser realizada em sala individual com pressão negativa / isolamento, com a utilização de equipamento de proteção individual (epi) apropriado em toda a equipe;

- No caso de utilização de nebulização, deve-se evitar a entrada na sala onde esta foi realizada por até 3 horas após o procedimento.

b) Corticoesteróides

- O uso de corticosteroides inalatórios deve ser mantido caso exista indicação, tanto para uso contínuo quanto para exacerbação, em associação com broncodilatadores de curta e/ou longa duração;
- Deve-se administrar corticosteroides sistêmicos para pacientes com necessidade de suplementação de Oxigênio por COVID-19.

c) Ventilação Não-invasiva

- Pacientes com indicação de ventilação não-invasiva devem receber esse suporte. Ver sessão sobre o *uso da Ventilação Não-Invasiva (VNI), CPAP ou Cateter Nasal de Alto Fluxo (CNAF) no Departamento de Emergência.*

d) Manejo invasivo / intubação traqueal e ventilação mecânica

- Deve-se seguir o que é preconizado em diretrizes específicas para abordagem da via aérea em qualquer paciente no contexto da pandemia;
- Sugere-se utilização de Cetamina para a sedo-analgesia e indução dos pacientes com broncoespasmo, desde que não haja contraindicação ao uso da mesma.

e) Manejo ambulatorial

- Deve-se manter o manejo ambulatorial conforme indicado pelas diretrizes específicas, sem necessidade de modificação em face à COVID-19. Isso inclui corticosteroides tanto inalatórios quanto sistêmicos, conforme o caso.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Force ARDSNT, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, Camporota L, Slutsky AS, (2012) Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. JAMA
2. Gattinoni L. et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatment for different phenotypes? (2020) Intensive Care Medicine;
3. Morgan TJ. The oxyhaemoglobin dissociation curve in critical illness. Crit Care Resusc. 1999 Mar;1(1):93-100. PubMed PMID: 16599868.
4. Liao X, Wang B, et al. Novel coronavirus infection during the 2019 2020 epidemic: preparing intensive care units the experience in Sichuan Province, China. Intensive Care Med. 2020
5. Sun Q, et al. Lower mortality of COVID-19 by early recognition and intervention: experience from Jiangsu Province. Ann. Intensive Care (2020) 10:33

6. Piva S. Brescia-COVID Respiratory Severity Scale (BCRSS)/Algorithm. MDCalc. 2020.
7. Tobin MJ. Basing Respiratory Management of Coronavirus on Physiological Principles. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. April. 2020.
8. Benumof JL. Airway Management: Principles and Practice. St Louis, Mosby, 1996. P209-210.
9. Yu IT, Xie ZH, Tsoi KK. Why did outbreaks of severe acute respiratory syndrome occur in some hospital wards but not in others? Clin Infect Dis. 2007;44:1017–1025
10. Cheung JC, et al. Staff safety during emergency airway management for COVID 19 in Hong Kong. Lancet. Feb. 2020.
11. World Health Organization. Infection prevention and control during health care when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected Interim guidance. January 2020.
12. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (2019 nCoV) infection is suspected. January 2020.
13. Tran K, Cimon K, Severn M, Pessoa Silva CL, Conly J. Aerosol generating procedures and risk of transmission of acute respiratory infections to healthcare workers: a systematic review. PLoS One 2012; 7: e35797.
14. Simonds AK, et al. Evaluation of droplet dispersion during non invasive ventilation, oxygen therapy, nebuliser treatment and chest physiotherapy in clinical practice: implications for management of pandemic influenza and other airborne infections. Health Technol Assess. 2010
15. Scaravilli V, et al. Prone positioning improves oxygenation in spontaneously breathing nonintubated patients with hypoxemic acute respiratory failure: A retrospective study. / Journal of Critical Care 30 (2015) 1390–1394
16. Brochard L, Slutsky A, Pesenti A, (2017) Mechanical Ventilation to Minimize Progression of Lung Injury in Acute Respiratory Failure. Am J Respir Crit Care Med 195: 438-442
17. Yoshida T, et al. Patient self-inflicted lung injury and positive endexpiratory pressure for safe spontaneous breathing. Curr Opin Crit Care 2019, 25:000–000
18. Gil, A. Influence of mechanical ventilation on blood lactate in patients with acute respiratory failure. Intensive Care Medicine volume 24, pages924–930(1998)
19. Emanuel EJ. Fair Allocation of Scarce Medical Resources in the Time of Covid-19. NEJM. March 23. 2020.
20. Vergano M, et al. Clinical Ethics Recommendations for the Allocation of Intensive Care Treatments, in Exceptional, Resource-Limited Circumstances. Italian Society of Anesthesia, Analgesia, Resuscitation, and Intensive Care (SIAARTI). March 16, 2020
21. Mounk Y. The extraordinary decisions facing Italian doctors. Atlantic. March 11, 2020
22. Weingart S. Managing Initial Mechanical Ventilation in the Emergency Department. Ann Emerg Med. 2016
23. Pan L, et al. How to face the novel coronavirus infection during the 2019 2020 epidemic: the experience of Sichuan Provincial People’s Hospital. Intensive Care Med. Feb. 2020.
24. Guan W, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. NEJM. Feb. 2020. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Database 2019 (COVID 19) Outbreak in China. JAM A. Feb. 2020

25. Yang X, Yu, Y, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS CoV 2 pneumonia in Wuhan, China: a single centered, retrospective, observational study. *Lancet Respiratory Medicine*. Feb. 2020
26. Xie et al. Critical care crisis and some recommendations during the COVID 19 epidemic in China. *Intensive Care Med*. 2020
27. Meng, L, et al. Intubation and Ventilation amid the COVID-19 Outbreak. *Anesthesiology* 2020.
28. *ACEP COVID-19 Field Guide* –
29. Chu, DK, et al. Mortality and morbidity in acutely ill adults treated with liberal versus conservative oxygen therapy (IOTA): a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2018.
30. Xia, JG, et al. Non-invasive respiratory support for patients with novel coronavirus pneumonia: clinical efficacy and reduction in infection transmission. *Chinese Medical Journal*. 2020,133(9).
31. Remy, KE, et al. High-Flow Nasal Cannula may be no safer than non-invasive positive pressure ventilation for COVID-19 patients. *Critical Care*. 2020.
32. Honore, PM, et al. Compared to NIPPV, HFNC is more dangerous regarding aerosol dispersion and contamination of healthcare personal: we are not sure. *Critical Care*. 2020.
33. Agarwal, A, et al. High-flow nasal cannula for acute hypoxemic respiratory failure in patients with COVID-19: systematic reviews of effectiveness and its risks of aerosolization, dispersion, and infection transmission. *Can J Anesth*. (2020) 67:1217-1248
34. Ricard, JD, et al. Use of nasal high-flow oxygen during acute respiratory failure. *Intensive Care Med*. 2020.
35. Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med* (2020) 46:854–887
36. Xu Q, et al. Early awake prone position combined with high-flow nasal oxygen therapy in severe COVID-19: a case series. *Critical Care* 2020.
37. Bower G, et al. Protocol for awake prone positioning in COVID-19 patients: to do it earlier, easier and longer. *Critical Care* 2020.
38. 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):28.
39. Carsetti A, Damia Paciarini A, Marini B, Pantanetti S, Adrario E, Donati A. Prolonged prone position ventilation for SARS-CoV-2 patients is feasible and effective. *Crit Care*. 2020;24(1):225.
40. 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):375–8.
41. Sartini C, Tresoldi M, Scarpellini P, Tettamanti A, Carco F, Landoni G, 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):2338–40.
42. Tobin MJ. Basing Respiratory Management of COVID-19 on Physiological Principles. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* Volume 201 Number 1. 2020

43. Tobin MJ, et al. Caution about early intubation and mechanical ventilation in COVID-19. *Ann. Intensive Care* (2020) 10:78
44. Marini JJ, Gattinoni L. Management of COVID-19 respiratory distress. *JAMA*. 2020.
45. Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, Busana M, Romitti F, Brazzi L, Camporota L. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med*. 2020
46. Gattinoni L, Coppola S, Cressoni M, Busana M, Rossi S, Chiumello D. Covid-19 does not lead to a “typical” acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020. h
47. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with coronavirus disease 2019 (COVID-19) [published online ahead of print, 2020 Mar 28]. *Intensive Care Med*. 2020;1-34. doi:10.1007/s00134-020-06022-5
48. Barrot L, Asfar P, Mauny F, Winiszewski H, Montini F, Badie J, Quenot JP, Pili-Floury S, Bouhemad B, Louis G, et al. Liberal or conservative oxygen therapy for acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2020;382(11):999–1008
49. Shenoy N, Luchtel R, Gulani P. Considerations for target oxygen saturation in COVID-19 patients: are we under-shooting? *BMC Med*. 2020 Aug 19;18(1):260. doi: 10.1186/s12916-020-01735-2.
50. World Health Organization. COVID-19 Clinical management Living guidance. 25 January 2021