

BMJ Best Practice

Exacerbação aguda da doença pulmonar obstrutiva crônica

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Última atualização: Apr 12, 2018

Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	5
Fisiopatologia	5
Classificação	6
Prevenção	8
Prevenção primária	8
Prevenção secundária	10
Diagnóstico	12
Caso clínico	12
Abordagem passo a passo do diagnóstico	12
Fatores de risco	14
Anamnese e exame físico	15
Exames diagnóstico	17
Diagnóstico diferencial	20
Critérios de diagnóstico	25
Tratamento	26
Abordagem passo a passo do tratamento	26
Visão geral do tratamento	29
Opções de tratamento	31
Acompanhamento	43
Recomendações	43
Complicações	43
Prognóstico	44
Diretrizes	45
Diretrizes de diagnóstico	45
Diretrizes de tratamento	45
Referências	48
Aviso legal	70

Resumo

- ◇ Manifesta-se tipicamente com aumento da dispneia, piora da tosse crônica e/ou aumento no volume e/ou purulência da expectoração produzida.
- ◇ Pode representar a primeira manifestação de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), geralmente associada a história de exposição ao tabaco.
- ◇ As opções de tratamento incluem broncodilatadores, corticosteroides sistêmicos e antibióticos.
- ◇ Antibióticos deverão ser reservados para exacerbações com causa supostamente bacteriana. Uma mudança aguda no volume e na cor da expectoração produzida sugere que a infecção bacteriana seria o fator desencadeante.
- ◇ O tratamento pode ser complicado devido ao desenvolvimento de hiperglicemia (associada ao uso de corticosteroides) e/ou diarreia, inclusive diarreia associada ao *Clostridium difficile* (associada ao uso de antibióticos).

Definição

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é "uma doença comum, prevenível e tratável, caracterizada por sintomas respiratórios persistentes e limitação do fluxo aéreo devida a anormalidades das vias aéreas e/ou alveolares, geralmente causadas por exposição significativa a partículas ou gases nocivos".[1]

As exacerbações da DPOC podem ser definidas como "um agravamento agudo dos sintomas respiratórios, com consequente adição ou prorrogação da terapia".[1]

Epidemiologia

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é a quarta maior causa de morte em todo o mundo e a terceira maior causa de morte nos Estados Unidos.[1] [3] A taxa de mortalidade decorrente de DPOC aumentou mais de 100% entre 1970 e 2002.[4] Nenhuma outra causa principal de morte nos EUA aumentou nessa proporção. Globalmente, foi demonstrado que a DPOC é responsável por 3.8% dos óbitos em países de alta renda e por 4.9% em países de baixa renda.[5]

Há uma variabilidade significativa na prevalência da DPOC entre os países. [6] [7] [8] Isso pode ser decorrente dos diferentes índices de exposição à fumaça de cigarro e aos poluentes ocupacionais e de ambiente fechado.[5] No Reino Unido, a prevalência da DPOC diagnosticada pelos médicos entre 1990 e 1997 foi de 2% nos homens e de 1% nas mulheres.[9] No passado, os homens apresentavam taxas mais elevadas de doença em consequência da DPOC. Acreditava-se que a diferença era decorrente principalmente da maior exposição à fumaça de cigarro e aos poluentes ocupacionais. Pesquisas tem demonstrado que a prevalência da DPOC parece estar se tornando mais igualmente distribuída entre homens e mulheres.[7] [10] A DPOC contribui com uma carga significativa dos custos com saúde.[6] As exacerbações são responsáveis pela maior parte da morbidade e da mortalidade apresentadas por pessoas com DPOC, e o número mediano de exacerbações varia entre 1 e 3 ao ano.[11] [12] Foi claramente demonstrado que pacientes com manifestações mais intensas da DPOC têm taxas mais altas de mortalidade ao longo do tempo.[6] Entretanto, a mortalidade pode ser subestimada, já que os óbitos na população podem ser atribuídos a outras etiologias, como outros transtornos respiratórios, câncer de pulmão e doença cardiovascular.[6]

Exacerbações agudas da DPOC são comumente desencadeadas por patógenos bacterianos ou virais, poluentes ou mudanças na temperatura e umidade, e apresentam início agudo e piora duradoura dos sintomas respiratórios, da função pulmonar, do estado funcional e da qualidade de vida do paciente.[11] [13] [14] [15] [16] [17] [18] As taxas de exacerbação e a mortalidade por todas as causas tendem a ser maiores durante os meses de inverno.[19] Exacerbações agudas da DPOC, especialmente aquelas que são de moderadas a graves, têm impacto significativo na saúde pública, com aumento da utilização e dos custos com assistência médica e aumento da mortalidade.[20] [21] [22] [23] [24] Óbitos precoces dentre os pacientes hospitalizados com exacerbação intensa de DPOC geralmente são causados por problemas concomitantes, como embolia pulmonar, pneumonia ou insuficiência cardíaca congestiva (ICC). [25] Os pacientes também podem correr risco de infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral (AVC) no período de pós-exacerbação.[26]

Etiologia

A causa mais comum de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) em países desenvolvidos é a exposição à fumaça de cigarro. Dados mostraram que, ao longo do tempo, 50% dos fumantes crônicos desenvolvem DPOC.[6] [27] O desenvolvimento da DPOC é um processo complexo que não é totalmente compreendido. Inflamação, desequilíbrio entre oxidante-antioxidante, desequilíbrio do sistema protease-antiprotease e muitos processos adicionais incluindo infecção recorrente, imunossenescência, autoimunidade, alterações na cicatrização tecidual e outros mecanismos estão todos envolvidos na patogênese da DPOC. Embora o tabagismo seja uma causa reconhecida de DPOC, o risco de desenvolver a doença também pode depender do sexo do paciente, da genética e de fatores socioeconômicos, assim como exposição a poeiras, químicos ou poluentes, e infecção respiratória grave na primeira infância. As exacerbações agudas da DPOC ocorrem de forma intermitente durante a evolução da doença ao longo da vida do paciente. As exacerbações variam em intensidade e acredita-se que são desencadeadas principalmente por infecções (tanto virais quanto bacterianas) e por poluentes do ar.[28] Em aproximadamente um terço dos casos de exacerbações da DPOC, não é possível identificar uma causa. Nesses casos, deve-se considerar uma busca cuidadosa por outras causas de descompensação respiratória (por exemplo, insuficiência cardíaca congestiva ou embolia pulmonar).[5] [6]

Durante um episódio, podem-se identificar quedas do volume expiratório forçado 1 (VEF1), da capacidade vital forçada (CVF) e do pico do fluxo expiratório (PFE) em decorrência, ao menos em parte, da inflamação das vias aéreas.[11] [28] [29] Entretanto, as exacerbações são diagnosticadas pela identificação de sinais e sintomas típicos em vez de espirometria.[30]

Acredita-se que patógenos bacterianos sejam responsáveis por desencadear de 50% a 70% das exacerbações. Os patógenos bacterianos mais comuns são *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* e *Moraxella catarrhalis*. [28] [31] Acredita-se também que exacerbações podem ser desencadeadas por outros patógenos bacterianos atípicos, como *Mycoplasma* e *Chlamydia pneumoniae*, assim como por vírus respiratórios, como rinovírus, vírus da gripe (influenza), vírus sincicial respiratório, parainfluenza e metapneumovírus humano.[32] [33] [34] [35] A intensidade do comprometimento da função pulmonar inicial influencia o perfil dos patógenos mais provavelmente presentes.[31]

As exacerbações também podem ser decorrentes de poluentes ambientais como material particulado de fumaça, dióxido de enxofre, dióxido de nitrogênio e ozônio.[36] [37]

Fisiopatologia

O tabagismo, ou outras exposições significativas à fumaça de cigarro, é identificado na maioria das pessoas com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). Os componentes da fumaça levam ao comprometimento da integridade das junções oclusivas entre as células epiteliais do pulmão,[38] estimulam a inflamação e reduzem comprovadamente o transporte mucociliar do trato respiratório, aumentando a probabilidade de que patógenos microbianos penetrem no trato respiratório inferior, que é normalmente estéril.[39] [40] [41] A presença de flora microbiana conduz à apresentação do antígeno e à estimulação da resposta imune inata e, depois, da resposta imune adaptativa.[42] Ao longo do tempo, a irritação crônica pela fumaça e a resposta inflamatória levam ao enfisema, à hipertrofia das glândulas mucosas das vias aéreas e a uma diminuição do recuo elástico do pulmão.[43] A diminuição do recuo elástico (decorrente de enfisema) e/ou a obstrução das pequenas vias aéreas devido a inflamação, edema e hipersecreção de muco causam diminuição do VEF1 e da razão volume expiratório forçado 1/capacidade vital forçada (VEF1/CVF).[44] A hiperinsuflação resultante de limitação do fluxo aéreo é uma causa principal de dispneia.[45] Ao contrário

da asma, a limitação do fluxo aéreo na DPOC não é totalmente reversível com terapia medicamentosa.[46] Além disso, enquanto a patogênese da asma e da DPOC tem origem na inflamação, o processo inflamatório específico difere entre essas doenças.[12] Entretanto, uma quantidade substancial de pacientes com DPOC apresentam um componente de obstrução do fluxo aéreo que é reversível por meio do tratamento com broncodilatadores.[47] De fato, broncodilatadores inalatórios (beta-2 agonistas e anticolinérgicos) são uma das principais formas de terapia em todos os pacientes com DPOC, porque, além da broncodilatação, também foi demonstrado que estes agentes reduzem a hiperinsuflação dinâmica.[48] [49]

Exacerbações agudas de DPOC podem ser definidas como um agravamento agudo dos sintomas respiratórios (por exemplo, dispneia, tosse, produção de escarro), com consequente adição ou prorrogação da terapia.[1] Essa piora parece resultar de aumentos de proteínas e células nas vias aéreas desencadeados por infecção, poluentes do ar e/ou outros fatores.[29] [50] [51] [52] A resposta inflamatória aguda e crônica e/ou ocorrência de broncoconstrição concomitante leva à piora da limitação do fluxo aéreo expiratório.[14] A piora da limitação do fluxo aéreo respiratório conduz ao aumento do esforço respiratório resistivo, à piora do desequilíbrio ventilação-perfusão e a distúrbios na troca gasosa. Há também piora da hiperinsuflação, que então compromete a mecânica pulmonar e pode levar à piora da função e à fadiga dos músculos respiratórios.[14] Devido à dificuldade de coletar amostras em pessoas com exacerbações da DPOC, que são complicadas ainda mais por gatilhos heterogêneos, não conhecemos totalmente a resposta inflamatória durante um episódio.

Exacerbações agudas têm impacto significativo sobre o nível de atividade, o estado funcional e a qualidade de vida das pessoas com DPOC.[1] [12] [53] Além disso, a recuperação das exacerbações pode ser prolongada, e alguns pacientes nunca recuperam seu nível prévio de função pulmonar e/ou estado funcional.[11] Há evidências que sugerem que as exacerbações tendem a se tornar mais frequentes e mais intensas conforme a DPOC evolui,[54] [55] além de poderem acelerar por si só o declínio da função pulmonar na DPOC.[22] De fato, alguns pacientes podem apresentar risco elevado de exacerbações da DPOC (por exemplo, ter um fenótipo de suscetibilidade elevada) independente da intensidade da doença.[55] A avaliação atualmente recomendada para pacientes com DPOC inclui a determinação da gravidade da obstrução do fluxo aéreo, a avaliação dos sintomas e a avaliação do risco de exacerbação. Aqueles com obstrução grave ou muito grave do fluxo aéreo ou com uma história de duas ou mais exacerbações no último ano, ou aqueles com história de hospitalização decorrente de exacerbação no ano anterior, são considerados de alto risco para exacerbações subsequentes.[1] Vários fatores adicionais também estão associados às exacerbações e/ou hospitalizações por DPOC.[56] [57] Exacerbações agudas da DPOC, especialmente aquelas que requerem hospitalização, estão associadas à mortalidade elevada, bem como a custos significativos com assistência médica.[1]

Classificação

Crítérios da Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)[1]

Nos testes de função pulmonar, uma razão de VEF1/CVF (volume expiratório forçado no primeiro segundo/capacidade vital forçada) pós-broncodilatador <0.70 é geralmente considerada diagnóstica para DPOC. O sistema Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) categoriza a limitação do fluxo aéreo em estágios. Em pacientes com VEF1/CVF <0.70 :

- GOLD 1 - leve: VEF1 $\geq 80\%$ do predito

- GOLD 2 - moderada: $50\% \leq \text{VEF1} < 80\%$ do predito
- GOLD 3 - grave: $30\% \leq \text{VEF1} < 50\%$ do predito
- GOLD 4 - grave: $\text{VEF1} < 30\%$ do predito

As diretrizes GOLD usam uma abordagem de avaliação da DPOC combinada para agrupar pacientes de acordo com os sintomas e história pregressa de exacerbações. Os sintomas são avaliados usando a escala do Modified British Medical Research Council (mMRC) ou do Teste de Avaliação da DPOC.

- Grupo A: baixo risco (0-1 exacerbação por ano, sem necessidade de hospitalização) e menos sintomas (mMRC 0-1 ou CAT <10)
- Grupo B: baixo risco (0-1 exacerbação por ano, sem necessidade de hospitalização) e mais sintomas (mMRC ≥ 2 ou CAT ≥ 10)
- Grupo C: alto risco (≥ 2 exacerbações por ano, ou uma ou mais exacerbações com necessidade de hospitalização) e menos sintomas (mMRC 0-1 ou CAT <10)
- Grupo D: alto risco (≥ 2 exacerbações por ano, ou uma ou mais exacerbações com necessidade de hospitalização) e mais sintomas (mMRC ≥ 2 ou CAT ≥ 10).

Prevenção primária

Dado o impacto prejudicial das exacerbações da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) no paciente, todos os esforços devem ser feitos para evitar sua ocorrência. História prévia de exacerbação é um fator de risco chave para exacerbações futuras.[1] [55] Pessoas com uma alta carga de sintomas e história de exacerbações frequentes (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease [GOLD] grupo D) estão em risco especial de exacerbações futuras e mortalidade.[1] [79] Entretanto, diversos fatores impactam o risco de exacerbações subsequentes e os fatores relevantes variam entre pacientes individuais. Após uma exacerbação de DPOC, todos os esforços devem ser feitos para identificar e intervir em fatores potencialmente modificáveis para reduzir o risco de eventos de exacerbação subsequentes.

Evitação de fatores desencadeantes, abandono do hábito de fumar e imunização

- Evitar o tabagismo e abandonar o hábito de fumar são as melhores medidas não somente para evitar o início da DPOC, mas também para evitar a progressão de sua intensidade.[80] [81] O abandono do hábito de fumar também pode reduzir o risco das exacerbações;[82] recomenda-se aconselhamento sobre abandono do hábito de fumar e tratamento para pessoas com DPOC.[83] Os pacientes também devem ser alertados para evitar potenciais gatilhos, como poluentes do ar. A DPOC mais grave está associada a exacerbações mais frequentes e mais intensas.[55] [84] Há evidências de que a vacinação contra o vírus da gripe (influenza) seja efetiva para prevenir complicações da DPOC,[85] [86] [87] especialmente em pessoas com obstrução grave do fluxo aéreo.[88] Recomenda-se vacinação anual contra gripe (influenza) para adultos com DPOC.[83] Os benefícios da vacinação contra pneumococos na redução da morbidade geral por DPOC (incluindo exacerbações) são mais incertos,[83] [89] mas a vacina reduz o risco de pneumonia pneumocócica.[88] Uma revisão Cochrane atualizada concluiu que a vacinação pneumocócica em pessoas com DPOC reduziu a chance de exacerbações agudas e forneceu alguma proteção contra a pneumonia adquirida na comunidade.[90] As vacinas pneumocócicas, PCV13 (vacina pneumocócica conjugada 13-valente) e PPSV23 (vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente), são recomendadas para todos os pacientes acima de 65 anos de idade. A PPSV23 é também recomendada para pacientes mais jovens com DPOC que apresentem comorbidades, tais como doença cardíaca ou pulmonar crônica.[1] [83] As indicações e os benefícios da vacinação contra o vírus da gripe (influenza) e *Streptococcus pneumoniae* devem ser discutidos com o paciente.[85] [86] [91]

Farmacoterapia

- Assim que o paciente estabilizar depois do tratamento de uma exacerbação, os medicamentos de manutenção do paciente devem ser reavaliados, devendo-se considerar o ajuste dos medicamentos após as exacerbações, a fim de reduzir o risco e/ou a gravidade de episódios futuros[83] e usar os medicamentos de acordo com diretrizes baseadas em evidências.[1] Foi demonstrado que o uso de beta-2 agonistas e de medicamentos anticolinérgicos de longa duração reduz a frequência de exacerbações.[92] [93] [94] [95] [96] [97] [98] [99] [100] [101] [102] [103] [104] [105] [106] [107] [108] O brometo de tiotrópio, um agente anticolinérgico de ação prolongada, pode ser mais efetivo que o salmeterol, um beta-2 agonista de ação prolongada, na prevenção de exacerbações,[109] especialmente em pessoas com obstrução moderadamente grave do fluxo aéreo.[110] No entanto, o novo sistema de administração de tiotrópio inalatório Respimat deve ser usado com cautela, uma vez que seu uso foi associado a uma maior taxa de mortalidade.[111] O indacaterol, um beta-2 agonista de ação prolongada que é administrado uma vez ao dia, também é efetivo para melhorar o estado de saúde e reduzir os sintomas e exacerbações da DPOC.[112] [113] [114] Outro beta-2 agonista uma vez ao dia, o olodaterol, foi aprovado para uso em alguns países.[115] O brometo de aclidínio, um novo antagonista muscarínico de ação prolongada, também é um broncodilatador efetivo que melhora a função pulmonar, reduz os sintomas e reduz exacerbações graves que demandam hospitalização.[116] [117] [118] Nenhum dos tipos de agente apresenta aumento substancial do risco de eventos cardiovasculares adversos.[106] A terapia combinada com broncodilatadores de duas classes confere maiores benefícios na função pulmonar que cada classe individualmente (beta-2 agonista ou anticolinérgico de ação prolongada).[119] Entretanto, ainda não está claro se uma combinação de terapia com broncodilatador de classe dupla é mais efetiva que agentes antimuscarínicos de longa duração isolados na redução de exacerbações.[120] Combinações novas de beta-2 agonista de longa duração com um antagonista muscarínico de ação prolongada (vilanterol/umeclidínio).[121] [122] estão atualmente sob investigação, mas sua

- eficácia na redução da frequência e/ou gravidade das exacerbações ainda não é conhecida.[123] Foi demonstrado que os corticosteroides inalatórios reduzem a frequência das exacerbações e diminuem a utilização de assistência médica por doenças respiratórias.[124] [125] [126] [127] [128] A inalação de corticosteroides não deve ser usada como monoterapia na DPOC; seu uso deve ser considerado terapia adicional para pessoas com exacerbações não controladas com broncodilatadores de ação prolongada isolados.[1]
- A combinação de corticosteroides inalatórios e de beta-2 agonistas de longa duração parece ser mais efetiva que o uso de cada agente individualmente na redução da frequência de episódios em pessoas com DPOC mais grave.[93] [129] [130] Em pacientes com DPOC moderada a grave, demonstrou-se que o tratamento com salmeterol associado a propionato de fluticasona reduz a taxa de exacerbações e também retarda o agravamento progressivo de volume expiratório forçado em 1 segundo (VEF1).[131] [132] [133] É importante ressaltar que a supressão do componente corticosteroide inalatório da terapia combinada leva à deterioração da função pulmonar e à piora dos sintomas nos pacientes que apresentaram duas ou mais exacerbações no ano anterior.[134] Um grande estudo subsequente de grupos paralelos em pacientes com DPOC grave e histórico de exacerbação demonstrou risco similar de exacerbação moderada a grave entre pessoas que interromperam o corticosteroide inalatório do tratamento de combinação triplo gradualmente ao longo de um período de 12 semanas, em comparação com controles que não interromperam o tratamento; a descontinuação do corticosteroide inalatório foi, no entanto, associada com uma grande redução do menor valor do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) em 18 semanas de acompanhamento.[135] Além disso, foi relatado um aumento do risco de pneumonia após o uso prolongado de corticosteroides inalatórios e da terapia combinada com corticosteroides inalatórios/beta-2 agonistas.[93] [136] [137] [138] [139] [140] Esse aumento do risco de pneumonia não é acompanhado por um aumento claro no risco de mortalidade.[140] Atualmente, há dados limitados, porém encorajadores, sobre o uso concomitante de corticosteroides inalatórios, beta-2 agonistas e medicamentos anticolinérgicos de longa duração.[98] [126] [141] [142] [143] [144] [145] [146] [147] Embora beta-2 agonistas de longa duração, anticolinérgicos e corticosteroides inalatórios sejam úteis, ainda não sabemos quais são os medicamentos ideais para reduzir as exacerbações e, ao mesmo tempo, minimizar possíveis efeitos adversos.[136] [148] [149] e não sabemos qual é o impacto da terapia combinada de três classes em comparação com a de duas classes ou a terapia anticolinérgica isolada sobre os desfechos de longo prazo, como mortalidade e taxa de hospitalização.[147] [150] Estão surgindo novas terapias combinadas, incluindo fluticasona/vilanterol e indacaterol/brometo de glicopirrônio, e o seu impacto nas exacerbações da DPOC está sendo estudado.
 - Tratamento de pacientes com doses intermitentes de macrolídeos,[151] [152] a fluoroquinolona moxifloxacino,[153] [154] inibidores da fosfodiesterase[155] [156], como o roflumilaste ou estatinas,[157] [158] [159] também pode reduzir a frequência, a intensidade e/ou a duração das exacerbações da DPOC. O uso em curto prazo de antibióticos profiláticos pode reduzir a taxa e o número de exacerbações da DPOC ou da bronquite crônica,[160] e o tratamento preventivo com macrolídeos pode proporcionar economia com custos de saúde.[152] A terapia com azitromicina diária foi mais efetiva na redução de exacerbações que demandavam tratamento com antibiótico e esteroide, e a redução de risco foi maior entre pessoas mais idosas e com nível GOLD leve; notavelmente, nenhuma redução significativa de risco de exacerbação foi encontrada entre fumantes atuais.[161] O impacto do uso intermitente (por exemplo, três vezes por semana) em longo prazo de macrolídeos ou outros antibióticos profiláticos sobre o desenvolvimento de patógenos resistentes a antibióticos e de exacerbações relacionadas à DPOC ainda é desconhecido, mas é potencialmente preocupante. A terapia com o inibidor da fosfodiesterase-4 (PDE4) geralmente é associada a desconforto gastrointestinal, dor abdominal, perda de peso e outros efeitos colaterais; a tolerância individual dos pacientes a esses agentes varia. É importante ressaltar que estudos atuais sugerem que o inibidor da PDE4 roflumilaste reduziu as exacerbações entre pacientes com obstrução grave do fluxo aéreo e com características clínicas de bronquite crônica (incluindo tosse e produção de expectoração), mas não entre aqueles com predominância de enfisema sem características de bronquite crônica.[162] [163]
 - Mucolíticos orais como N-acetilcisteína podem oferecer benefícios na redução da exacerbação, particularmente entre pessoas com DPOC moderada a grave e/ou história de duas ou mais exacerbações nos 2 anos anteriores, mas sua função ainda é controversa.[83] [164] [165]
 - A terapia para potencializar a alfa 1-antitripsina pode reduzir a frequência de exacerbações em algumas pessoas cuja etiologia da DPOC é comprovadamente a deficiência de alfa 1-antitripsina.[166]

- Em geral, os betabloqueadores são suspensos em pacientes com DPOC devido à preocupação quanto à precipitação das exacerbações e do broncoespasmo. Entretanto, a doença cardiovascular é normalmente uma comorbidade da DPOC, e muitos pacientes têm indicações cardiovasculares para uso de betabloqueadores. Dados atuais sugerem que os betabloqueadores cardiosseletivos são seguros e eficazes em pacientes com DPOC, além de reduzirem o risco de exacerbação e mortalidade.[167] [168] Por isso, os betabloqueadores não devem ser suspensos em pacientes com DPOC que tenham indicações cardiovasculares para seu uso.
- Alguns dados sugerem que uma vacina oral contra o *Haemophilus influenzae* pode ajudar a reduzir a recorrência de exacerbações de bronquite crônica em determinados pacientes;[169] no entanto, uma análise de revisão Cochrane demonstrou que a vacina H influenzae oral não reduziu significativamente o número ou a gravidade das exacerbações.[170]
- Vacinas orais contra *Haemophilus* não são formalmente recomendadas nas diretrizes existentes.[31] Também não são recomendados antibióticos profiláticos para prevenir exacerbações.
- Apesar de estudos retrospectivos sugerirem que as estatinas podem diminuir a taxa e gravidade das exacerbações, um grande ensaio clínico prospectivo randomizado controlado de sinvastatina versus placebo não demonstrou uma redução nas taxas de exacerbação ou do tempo até a primeira exacerbação em pessoas com história de exacerbação de DPOC que necessitaram de visita ao pronto-socorro ou hospitalização no ano anterior à participação no estudo.[171]

Prevenção secundária

Reabilitação pulmonar e programas de manejo da doença

- Os pacientes que não aderem aos seus regimes medicamentosos podem desenvolver piora dos sinais e sintomas associados à doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). É importante discutir e determinar a adesão aos medicamentos em pacientes que apresentam exacerbações agudas.[292] A falha em aderir aos medicamentos prescritos pode ser associada à elevação dos custos com saúde.[293] Além disso, os profissionais da saúde nem sempre aderem às diretrizes existentes sobre o manejo da DPOC estável e das exacerbações agudas da DPOC.[294] Isso, por sua vez, pode impactar nos desfechos da exacerbação da DPOC.
- Além disso, pacientes com DPOC são menos ativos fisicamente que adultos saudáveis, e baixos níveis de atividade física estão associados a uma taxa mais rápida de declínio das funções pulmonares e ao aumento das hospitalizações por exacerbações da DPOC ao longo do tempo.[285] [295] [296] Programas de reabilitação pulmonar fornecem condicionamento por meio de exercícios e educação focada em comportamentos saudáveis que podem melhorar os níveis de atividade física dos pacientes e o conhecimento com relação ao manejo da doença.[232] [297] Dessa maneira, a participação de pacientes em programas de reabilitação pulmonar pode ter um papel importante na prevenção de exacerbações subsequentes,[292] [296] [298] em especial quando realizados até um mês após uma exacerbação.[83] [238]
- O acompanhamento ambulatorial de pacientes dentro de 30 dias após a alta hospitalar após exacerbações agudas também ajuda a evitar reinternações e recidiva da doença.[289] Planos de ação podem ajudar o paciente a reconhecer sintomas de piora, a iniciar o tratamento mais cedo e a reduzir o impacto geral das exacerbações.[83] [299] A inscrição dos pacientes em programas de manejo e de cuidados integrados da doença também pode ser uma medida efetiva para reduzir as visitas ao departamento de emergência e/ou as hospitalizações por exacerbações da DPOC.[231] [272] [273] No entanto, seu uso permanece um tanto controverso, dado que alguns ensaios não mostraram aumento no tempo até a re-hospitalização,[300] e um ensaio clínico randomizado e controlado precisou ser interrompido precocemente devido ao aumento observado na mortalidade no grupo de pacientes randomizados para manejo de terapia integral, em comparação com o grupo-controle que recebia cuidados clínicos de rotina baseados nas diretrizes terapêuticas.[88] [275] Programas de autotratamento oferecidos imediatamente após exacerbações agudas estão associados com efeitos positivos no conhecimento dos pacientes, mas com base nas evidências existentes atualmente não é possível tirar conclusões corretas sobre sua eficácia para outros desfechos.[301] Educação com manejo de caso que inclui acesso direto a um especialista de cuidados com a saúde pelo menos uma vez ao mês é recomendada por diretrizes baseadas em evidências para pacientes com exacerbações prévias ou recentes, para reduzir exacerbações graves subsequentes que necessitam de hospitalização.[83] Os benefícios dos programas de manejo da doença provavelmente variam de acordo com o conteúdo e a estrutura do programa, com o sistema de saúde em que

- são implementados e com a população de pacientes sendo estudada. O papel dos programas de internação domiciliar no manejo das exacerbações da DPOC está sendo estudado.[88] [277]
- A telessaúde foi usada para monitoramento da doença em casa e intervenção no manejo.[302] Ensaios clínicos randomizados e controlados têm sugerido que o uso de centros de assistência telefônica com o auxílio de enfermeiros pode diminuir a ocorrência de exacerbações da DPOC, consultas de urgência e hospitalizações.[302] O uso de tais programas pode reduzir custos.[278] Outras análises sugeriram que o telemonitoramento domiciliar pode prolongar o tempo entre hospitalizações ou visitas ao pronto-socorro,[88] mas o número total de hospitalizações pode não ser afetado. Outros ensaios clínicos randomizados e controlados não demonstraram nenhum efeito benéfico claro.[279] No momento, a heterogeneidade dos estudos existentes impossibilita que se chegue a uma conclusão concreta que possa ser generalizada com relação ao papel da telessaúde na prevenção ou tratamento de exacerbações;[303] por isso, ela não é atualmente recomendada para a prevenção das exacerbações.[1] [83]

Caso clínico

Caso clínico #1

Uma mulher de 67 anos com história de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) apresenta piora da dispneia há 3 dias e aumento na frequência de tosse. Sua tosse é produtiva com expectoração verde e purulenta. A paciente tem história de tabagismo de 100 maços-ano. Ela vem apresentando febre baixa e intermitente de 37.7 °C (100 °F) e falta de apetite nos últimos 3 dias. Foi necessário aumentar o uso de terapia de resgate com broncodilatador, além dos medicamentos de manutenção para controlar os sintomas.

Outras apresentações

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) frequentemente não é identificada. Até que a DPOC seja diagnosticada, os pacientes tipicamente apresentam dispneia apenas com esforços físicos leves a moderados, e podem apresentar uma tosse produtiva crônica, e o volume expiratório forçado 1 (VEF1) já é, geralmente, <50% do nível predito. Muitos pacientes são diagnosticados com DPOC pela primeira vez quando precisam ser hospitalizados devido a uma exacerbação aguda da doença.[2] As exacerbações podem ser desencadeadas por uma infecção ou pela exposição a um poluente do ar ou a outra mudança nas condições ambientais. Os pacientes normalmente queixam-se de aumento da dispneia, uma mudança na intensidade e na frequência da tosse crônica e/ou da sibilância, e uma mudança na cor e/ou volume da expectoração produzida. Os pacientes que apresentam exacerbação podem ter febre baixa, mas a presença de febre, especialmente >38.5 °C (>101.3 °F), deve aumentar a suspeita de um diagnóstico alternativo, como pneumonia.

Abordagem passo a passo do diagnóstico

Foram propostas muitas definições para exacerbações agudas da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), que incluem muitos dos mesmos componentes. Os episódios podem ser diagnosticados em pessoas com histórico de DPOC que apresentam qualquer um dos seguintes sintomas: agravamento dos sintomas respiratórios e do estado fisiológico;[11] ou agravamento do grau de tosse, nível de dispneia e/ou o volume e aspecto do escarro,[63] particularmente se essas mudanças forem agudas no início, duradouras, e se forem além das variações normais diárias ou causarem mudança nos regimes medicamentosos iniciais do paciente.[1] [172] [173] [174]

Avaliação clínica

A maioria dos pacientes que potencialmente apresenta uma exacerbação aguda estão suficientemente estáveis e podem ser tratados ambulatorialmente. A avaliação clínica deve incluir a determinação dos seguintes fatores: sinais vitais (inclusive SaO₂ via oximetria de pulso), estado mental, intensidade do nível de dispneia e de obstrução do fluxo aéreo, história de sintomas associados às principais queixas do paciente e a capacidade de continuar o autocuidado em casa. O risco de exacerbação também deve ser avaliado: pessoas com obstrução grave ou muito grave do fluxo aéreo ou com história de duas ou mais exacerbações no último ano, ou com história de hospitalização decorrente de exacerbação no ano anterior, são consideradas de alto risco para exacerbações subsequentes.[1] Os pacientes devem ser questionados quanto a mudanças no nível inicial de dispneia, tosse, sibilo ou produção de expectoração;

caráter da expectoração; presença de febre; qualquer outra queixa focal (por exemplo, dor torácica, sinais/sintomas de infecção do trato respiratório superior, palpitações, tontura ou edema dos membros inferiores); e também quanto a seu entendimento e adesão ao atual regime clínico para DPOC, incluindo o uso de oxigênio suplementar e qualquer outra mudança em sua necessidade do uso de medicamento inalatório de resgate. No exame, a ausculta pode revelar sibilos, e é importante observar se o paciente apresenta sinais de insuficiência respiratória (por exemplo, taquipneia, uso de musculatura acessória, retrações torácicas, movimentos paradoxais do abdome e/ou cianose) e/ou sinais de cor pulmonale, instabilidade hemodinâmica ou piora do estado mental.

Avaliações laboratoriais e com técnicas de imagem

Exames diagnósticos são tipicamente reservados para aqueles que apresentam exacerbações moderadas a intensas. Os achados podem incluir sinais vitais instáveis, sintomas graves ou baixa SaO₂ na oximetria de pulso, evidências de insuficiência ventilatória ou mudança no estado mental (por exemplo, confusão, letargia, coma), mas não se limitam aos citados. Deve-se considerar a obtenção de exames diagnósticos se não houver certeza quanto ao diagnóstico.

Exames diagnósticos para pessoas que apresentam exacerbações intensas devem incluir:

- Oximetria de pulso
- Radiografia torácica
- eletrocardiograma (ECG)
- gasometria arterial
- hemograma completo com plaquetas
- Eletrólitos
- Creatinina
- Níveis de ureia
- Análise do escarro.

Na doença grave, devem ser obtidas a coloração de Gram e a cultura da expectoração e, se a hospitalização estiver sendo considerada, devem ser conduzidos, quando viáveis, testes para identificação de vírus respiratórios para evitar a transmissão de patógenos associados aos cuidados de saúde (por exemplo, o vírus da gripe (influenza), o vírus sincicial respiratório e o vírus parainfluenza).

Novas investigações

A procalcitonina é um novo biomarcador promissor para o diagnóstico de infecções bacterianas, pois tende a ser maior em infecções bacterianas graves e baixa em infecções virais. A Food and Drug Administration dos EUA aprovou a procalcitonina como um teste para orientar a antibioticoterapia em pacientes com infecções agudas do trato respiratório. Uma revisão Cochrane sobre o uso da procalcitonina para orientar a iniciação e a duração do tratamento com antibióticos em pessoas com infecções agudas do trato respiratório constatou redução do risco de mortalidade, do consumo de antibióticos e do risco de efeitos colaterais relacionados com antibióticos em todos os pacientes, inclusive aqueles com exacerbação aguda da DPOC.^[175] São necessárias novas pesquisas para estabelecer a utilidade na prática clínica.

[VIDEO: Como realizar uma demonstração animada do ECG]

[VIDEO: Punção de artéria radial - Vídeo de demonstração]

Fatores de risco

Fortes

infecção bacteriana

- Acredita-se que patógenos bacterianos sejam responsáveis pela maior parte das exacerbações agudas da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). Evidências sugerem que a presença de expectoração purulenta esteja frequentemente associada a uma infecção bacteriana do trato respiratório inferior.[58] Devido ao fato de o trato respiratório inferior não ser estéril em pessoas com DPOC, a interpretação dos resultados da cultura das amostras dos tratos respiratórios superior e inferior deve ser feita com cautela. Há evidências mistas quanto ao fato de contagens de colônias bacterianas maiores que o nível inicial estarem presentes em pacientes com exacerbação aguda da DPOC.[59] [60]
- Os patógenos bacterianos identificados com mais frequência são *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* e *Moraxella catarrhalis*. [31] [51] O papel de outros patógenos Gram-positivos, como *Staphylococcus aureus*, e Gram-negativos, como *Pseudomonas aeruginosa*, na patogênese da exacerbação aguda da DPOC é menos claro, mas pacientes com DPOC mais grave ou com maior frequência e/ou gravidade das exacerbações, ou aqueles que foram hospitalizados recentemente ou fizeram uso diário recente (nas últimas 2 semanas) de corticosteroides sistêmicos (ou seja, >10 mg/dia de prednisolona), são mais suscetíveis à colonização por esses patógenos.[31] [61]
- É importante ressaltar que foi demonstrado que a aquisição de nova cepa de bactéria por pacientes com DPOC leva ao risco de exacerbação aguda.[62] Alterações na resposta imune inata e/ou adaptativa podem resultar na perpetuação cíclica de inflamação ou infecção.[42]
- A infecção concomitante por patógenos bacterianos e virais do trato respiratório está associada a episódios mais graves.[50] O tratamento com antibióticos tem sido associado a melhores desfechos das exacerbações moderadas a graves.[63] [64] A vacinação contra a gripe (influenza) pode ter efeito protetor por reduzir o risco de infecção por *Pseudomonas aeruginosa*. [31]

refluxo gastroesofágico e/ou disfunção da deglutição

- O refluxo gastroesofágico e a disfunção da deglutição com aspiração associada são gatilhos comuns da exacerbação da DPOC.[65] [66] Não há estudos disponíveis demonstrando se o tratamento do refluxo melhora as exacerbações da DPOC.

infecção viral

- Estima-se que vírus respiratórios sejam responsáveis por cerca de 22% a 50% das exacerbações agudas.[33]
- O rinovírus foi isolado em pacientes com exacerbação aguda da DPOC com mais frequência que qualquer outro vírus.[67]
- Os vírus da gripe (influenza), sincicial respiratório, parainfluenza, coronavírus, adenovírus e metapneumovírus humano também foram associados aos episódios.[31] [34] [35] [68]
- As exacerbações associadas aos vírus respiratórios demonstraram ser mais graves e levam mais tempo para se resolverem, em comparação àquelas atribuídas a outros fatores desencadeantes.[67] [69] Não é incomum a coinfeção por patógenos virais e bacterianos.
- Existe a hipótese de que a presença crônica de vírus respiratórios no trato respiratório inferior pode ter um papel na patogênese da DPOC.[70]

poluentes

- Os níveis cada vez maiores de poluentes, especificamente de dióxido de nitrogênio (NO₂), dióxido de enxofre (SO₂), ozônio (O₃) e partículas de fumaça preta, incluindo fumaça de madeira, estão associados a um maior índice de exacerbações agudas e internações hospitalares em pessoas com DPOC.[71] [72] [73] Picos de poluição no ar também podem aumentar hospitalizações e mortalidade.[74]
- Foi verificado que a exposição a muitos desses poluentes induz uma resposta inflamatória do trato respiratório.[28]

Fracos

infecção bacteriana atípica

- Organismos atípicos (espécies *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* e *Legionella*) foram associados a exacerbações agudas, apesar de haver resultados controversos.[75] [76] [77] Não há evidências suficientes para sugerir que a cobertura antimicrobiana para patógenos bacterianos atípicos melhore os desfechos.

mudança climática

- Mudanças de temperatura e umidade estão associadas ao risco elevado de exacerbações agudas da DPOC.[28] [78] Entretanto, ainda não está claro se mudanças na temperatura e/ou umidade do ambiente ou mudanças no risco de infecção por vírus respiratórios e/ou outros patógenos são responsáveis por essa associação.
- As taxas de exacerbação e a mortalidade por todas as causas tendem a ser maiores durante os meses de inverno.[19]

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico

dispneia (comum)

- Um aumento duradouro do nível inicial de dispneia, além da variação diária, geralmente é observado em pacientes com exacerbação aguda.[11]

tosse (comum)

- Geralmente, é identificada uma mudança no caráter e na frequência da tosse.[11] Essa mudança deve ir além das variações diárias na tosse típica do paciente.[1]

sibilo (comum)

- Todos os pacientes com DPOC apresentam limitação do fluxo expiratório e isso pode provocar sibilância. Os pacientes que apresentam uma exacerbação aguda podem revelar maior intensidade de sibilância e prolongamento da fase expiratória da respiração ao exame. Entretanto, a sibilância não é identificada em muitos pacientes.

mudanças no volume/coloração/espessura da expectoração (comum)

- Em geral, são observadas mudanças no volume ou caráter (coloração, espessura) ou em ambos. A presença de expectoração purulenta parece ser sensível e específica a altas cargas bacterianas e

pode ajudar a identificar os subconjuntos de pacientes que mais podem se beneficiar da terapia com antibióticos.[177] [178]

taquipneia (comum)

- A taquipneia é frequentemente observada, podendo ser grave. É importante observar o paciente para determinar sinais de insuficiência respiratória.

cianose (incomum)

- Possível sinal de insuficiência respiratória iminente.

Outros fatores de diagnóstico

história patológica pregressa de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) (comum)

- Deve-se procurar uma história médica pregressa de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), assim como outras doenças que possam impactar a probabilidade de outro problema agudo considerado no diagnóstico diferencial. Aqueles com uma história de duas ou mais exacerbações no último ano ou aqueles com história de hospitalização decorrente de exacerbação no ano anterior são considerados de alto risco para exacerbações subsequentes.[1]

tabagismo (comum)

- É importante determinar se o paciente apresenta história de exposição significativa ao tabaco e se ele fuma atualmente.

história clínica prévia de refluxo gastroesofágico e/ou disfunção da deglutição (comum)

- É importante determinar se o paciente tem história de pirose, gosto amargo na boca, tosse ou sufocamento após alimentação, hérnia hiatal e/ou refluxo gastroesofágico ou dificuldade de deglutição.[65] [66] Entretanto, o refluxo gastroesofágico deve ser considerado uma causa potencial de exacerbações recorrentes, mesmo se o paciente não apresentar os sintomas típicos citados acima e sinais de refluxo gastroesofágico.
- Não há estudos disponíveis demonstrando se o tratamento do refluxo melhora as exacerbações da DPOC.

mal-estar e fadiga (comum)

- Esses sintomas e outros sintomas inespecíficos como insônia, nível de atividade reduzido e perda de apetite são comumente identificados em pessoas com uma exacerbação aguda da DPOC.[173] [176]
- Apesar de esses sintomas terem grande impacto na qualidade de vida do paciente, eles geralmente não são usados para determinar se há exacerbação.

constrição torácica (comum)

- Pode ser resultante da piora das limitações do fluxo aéreo e da hiperinsuflação torácica.[14] Entretanto, deve ser considerada a possibilidade de um infarto do miocárdio ou de pneumotórax, se a constrição torácica for acentuada ou outros desconfortos torácicos estiverem presentes.

características do cor pulmonale (comum)

- Pode se desenvolver como resultado do aumento da vasoconstrição hipóxica decorrente da hipoxemia induzida pela exacerbação. O consequente aumento na resistência vascular pulmonar e/

ou na pressão arterial pulmonar pode levar a uma insuficiência cardíaca direita aguda. Pode haver pressão venosa jugular elevada, refluxo hepatojugular, edema periférico e hipotensão relativa

exposição a poluentes ambientais/ocupacionais ou poeira (incomum)

- É importante determinar se o paciente apresenta história de exposição significativa a fumaça preta, como fumaça de madeira, poeira e/ou outros poluentes.

alteração do estado mental (incomum)

- Inclui tontura, confusão e/ou alteração de personalidade

febre (incomum)

- Sinais de uma infecção bacteriana (com base em purulência de escarro elevada e/ou volume) podem ser considerados indicações para a terapêutica antimicrobiana.^[1] Em geral, <50% das pessoas com exacerbações agudas apresentam febre.^{[31] [35] [58]}
- A presença de febre alta e/ou persistente pode levar à consideração da presença de pneumonia bacteriana ou infecção por vírus da gripe (influenza).

uso dos músculos acessórios (incomum)

- Sinal de insuficiência respiratória iminente.

movimentos paradoxais do abdome (incomum)

- Sinal de insuficiência respiratória iminente.

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
SaO₂ na oximetria de pulso <ul style="list-style-type: none"> • Recomendada para todos os pacientes com possível exacerbação aguda da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), quando disponível. Deve ser realizada quando os sinais vitais forem aferidos. Durante um episódio, a SaO₂ está frequentemente deprimida abaixo do nível inicial do paciente, e os exames de oxigênio suplementar e de gasometria arterial devem ser considerados caso o nível seja <90%. 	deprimida abaixo do nível inicial do paciente
radiografia torácica <ul style="list-style-type: none"> • Raramente é diagnóstica; o principal propósito é excluir diagnósticos alternativos. Uma radiografia torácica deve ser realizada em pessoas com doença de moderada a grave e nos casos em que se considera pneumonia ou outros possíveis diagnósticos (por exemplo, pneumotórax, insuficiência cardíaca congestiva, derrame pleural). 	hiperinsuflação, achatamento do diafragma, aumento do espaço aéreo retroesternal, bolhas e coração pequeno e vertical

Exame	Resultado
eletrocardiograma (ECG) <ul style="list-style-type: none"> Doenças cardiovasculares são comuns em pessoas com DPOC.[179] Além disso, deve-se considerar a possibilidade de infarto do miocárdio ou pneumotórax se houver constrição torácica ou outro desconforto torácico. Pacientes com DPOC apresentam maior risco de desenvolver isquemia cardíaca e/ou arritmia que também pode levar à dispneia. <p>[VIDEO: Como realizar uma demonstração animada do ECG]</p>	pode exibir dilatação cardíaca direita, arritmia, isquemia
Gasometria arterial <ul style="list-style-type: none"> A gasometria arterial deve ser realizada em pessoas com exacerbação aguda da DPOC de moderada a grave, para detectar hipercapnia crônica e avaliar a presença de acidose respiratória aguda. É essencial comparar os resultados aos níveis iniciais da gasometria arterial (quando disponíveis). A acidose respiratória aguda pode ser um sinal de insuficiência respiratória iminente. A amostra da gasometria venosa não é considerada uma medida alternativa confiável.[180] Uma $\text{PaO}_2 < 60$ mmHg indica insuficiência respiratória potencial. $\text{PaO}_2 < 50$ mmHg, $\text{PaCO}_2 \geq 45$ mmHg ou $\text{pH} < 7.35$ indicam uma doença com potencial risco de vida que requer consideração de terapia intensiva e início da ventilação assistida.[181] 	acidose respiratória e alcalose metabólica compensatória
hemograma completo com plaquetas <ul style="list-style-type: none"> Deve ser considerado em pacientes com exacerbações moderadas a graves, para detectar anormalidades que possam sugerir distúrbios clínicos adicionais como infecção ou anemia. 	pode exibir hematócrito elevado, contagem de leucócitos elevada ou anemia
eletrólitos, ureia + creatinina <ul style="list-style-type: none"> Devem ser considerados em pacientes com exacerbações moderadas a graves. Um resultado alterado pode sugerir transtornos clínicos adicionais. Pacientes com exacerbações da DPOC podem apresentar diminuição na ingestão oral e depleção de volume. 	geralmente normais

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
cultura + coloração de Gram da expectoração <ul style="list-style-type: none"> Em casos graves, e se a hospitalização está sendo considerada, devem ser obtidas a coloração de Gram e a cultura da expectoração para avaliar se há patógenos bacterianos potenciais que possam ter desencadeado o episódio. 	podem indicar infecção bacteriana
diagnóstico de vírus respiratório <ul style="list-style-type: none"> Na doença grave, e se a hospitalização estiver sendo considerada, deve ser considerado o exame para patógenos virais respiratórios (onde possível), a fim de identificar agentes tratáveis (por exemplo, gripe [influenza]) e, em caso de hospitalização, para identificar a necessidade de expansão das precauções de controle da infecção. 	pode confirmar infecção viral

Exame	Resultado
troponina cardíaca <ul style="list-style-type: none"> Elevações dos níveis de troponina cardíaca podem ocorrer devido à lesão não identificada no miocárdio, resultante da exacerbação da DPOC. Elevações dos níveis de troponina podem estar associadas ao aumento da mortalidade.^[182] 	normal se não houver lesão do miocárdio
TC do tórax <ul style="list-style-type: none"> Pode ser útil para excluir diagnósticos alternativos, especialmente embolia pulmonar, se o diagnóstico e o processo da descompensação respiratória continuarem incertos após a radiografia torácica. 	normal se não houver pneumonia, derrame pleural, malignidade ou embolia pulmonar

Novos exames

Exame	Resultado
procalcitonina <ul style="list-style-type: none"> Um novo biomarcador promissor para o diagnóstico de infecções bacterianas, pois tende a ser maior em infecções bacterianas graves e baixa em infecções virais. A Food and Drug Administration dos EUA aprovou a procalcitonina como um teste para orientar a antibioticoterapia em pacientes com infecções agudas do trato respiratório. Uma revisão Cochrane sobre o uso da procalcitonina para orientar a iniciação e a duração do tratamento com antibióticos em pessoas com infecções agudas do trato respiratório constatou redução do risco de mortalidade, do consumo de antibióticos e do risco de efeitos colaterais relacionados com antibióticos em todos os pacientes, inclusive aqueles com exacerbação aguda da DPOC.^[175] São necessárias novas pesquisas para estabelecer a utilidade na prática clínica. 	pode estar elevada

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Insuficiência cardíaca congestiva	<ul style="list-style-type: none"> Os pacientes com insuficiência cardíaca congestiva sistólica esquerda ou biventricular geralmente têm uma história de insuficiência cardíaca. A insuficiência cardíaca diastólica subjacente em geral é pouco reconhecida. O exame físico pode reconhecer sinais consistentes com a insuficiência cardíaca, como pressão venosa jugular elevada, sons cardíacos extras, murmúrios vesiculares com estertores acima das bases dos pulmões, sibilância e edema depressível dependente.^[183] Pode ser difícil distinguir a insuficiência cardíaca, principalmente a insuficiência cardíaca esquerda, de uma exacerbação aguda da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). 	<ul style="list-style-type: none"> Imagens do tórax podem mostrar um aumento da área cardíaca, congestão vascular pulmonar e/ou derrames pleurais. Os níveis de peptídeo natriurético do tipo B estão muitas vezes elevados.^{[184] [185]} Um ecocardiograma pode ser usado para determinar a função cardíaca.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Pneumonia	<ul style="list-style-type: none"> Muitos aspectos das exacerbações agudas, incluindo dispneia, tosse e produção de expectoração, podem ser encontrados em pacientes com pneumonia e muitas vezes não é possível chegar ao diagnóstico diferencial sem imagens do tórax. Cerca de 10% a 15% dos pacientes que apresentam aparente exacerbação aguda são diagnosticados com pneumonia ou outras anormalidades identificadas por imagens do tórax.^{[186] [187] [188]} Em geral, pacientes com pneumonia apresentam febre alta, início mais agudo da doença e doença aguda com maior gravidade em comparação com pacientes com DPOC sem pneumonia.^{[186] [189]} A presença de pneumonia como causa de uma descompensação respiratória em um paciente com DPOC não implica necessariamente na presença de uma exacerbação em si da DPOC (por exemplo, a presença de piora da limitação do fluxo aéreo relacionada à inflamação e/ou à broncoconstrição das vias aéreas) e, deste modo, deve-se considerar cuidadosamente se corticosteroides sistêmicos são necessários para esses pacientes. 	<ul style="list-style-type: none"> Imagens do tórax em pacientes com pneumonia devem identificar mudanças consistentes com um processo infiltrante no parênquima pulmonar.
Derrame pleural	<ul style="list-style-type: none"> Derrames pleurais podem exacerbar a dispneia em pacientes com DPOC. O exame físico pode demonstrar murmúrio vesicular diminuído ou ausente com macicez à percussão, relacionado ao derrame pleural. 	<ul style="list-style-type: none"> É recomendada a realização de exames de imagem do tórax.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Pneumotórax	<ul style="list-style-type: none"> Pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) que apresentam pneumotórax podem ou não exibir sinais ou sintomas adicionais sugestivos de uma infecção do trato respiratório, mas sua manifestação pode espelhar, de forma muito próxima, uma exacerbação aguda. É possível identificar murmúrio vesicular diminuído no lado afetado e pode haver presença de desvio da traqueia no lado oposto ao afetado e/ou hipotensão, em pacientes com pneumotórax hipertensivo. 	<ul style="list-style-type: none"> É recomendada a realização de exames de imagem do tórax para excluir um possível pneumotórax em pacientes com episódios de intensidade maior que leve.^[190]
Embolia pulmonar	<ul style="list-style-type: none"> Clinicamente, a embolia pulmonar pode apresentar sinais e sintomas similares aos de uma exacerbação aguda da DPOC, sendo difícil distingui-los.^[191] Deve-se considerar a embolia pulmonar uma causa dos sintomas agudos caso nenhum outro fator desencadeante da exacerbação esteja evidente. Pessoas com doença tromboembólica ou malignidade subjacente prévias podem apresentar um risco específico.^[191] A baixa pressão arterial sistólica e/ou a incapacidade de aumentar a PaO₂ >60 mmHg com oxigênio podem indicar a presença de embolia pulmonar. 	<ul style="list-style-type: none"> A embolia pulmonar pode ser diagnosticada em pacientes com DPOC por meio de exame do dímero D, angiografia por tomografia computadorizada helicoidal ou angiografia pulmonar. A seleção de exames deve ser baseada na especialidade do local. Devem ser considerados Dopplers dos membros inferiores para avaliar trombose venosa profunda.
Isquemia cardíaca	<ul style="list-style-type: none"> Clinicamente, pode ser difícil de distinguir. A dor torácica pode ser mais aparente, com radiação para baixo no lado esquerdo. Podem ocorrer náuseas, dor na mandíbula e/ou diaforese. 	<ul style="list-style-type: none"> Deve ser realizado um eletrocardiograma, especialmente nos pacientes que precisem de hospitalização para tratar uma exacerbação aguda da DPOC, para identificar possível isquemia cardíaca e arritmias.^[1]

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Arritmia cardíaca	<ul style="list-style-type: none">Os achados que permitem o diagnóstico diferencial podem incluir palpitações, tontura, perda de consciência e/ou colapso.	<ul style="list-style-type: none">Deve ser realizado um eletrocardiograma, especialmente em pacientes que precisem de hospitalização para tratar uma exacerbação aguda da DPOC ou que estejam apresentando palpitações ou tontura, para identificar possível isquemia cardíaca e arritmias.[1]

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Obstrução das vias aéreas superiores	<ul style="list-style-type: none"> Uma obstrução das vias aéreas de grosso calibre tipicamente se manifesta com dispneia e sibilos (em particular durante os esforços físicos e com manobra de expiração forçada), sendo muitas vezes confundida com exacerbações refratárias da DPOC; a obstrução variável das vias aéreas superiores intratorácicas geralmente é causada por traqueobroncomalácia, por um objeto aspirado ou por tumor nas vias aéreas centrais; a obstrução variável extratorácica das vias aéreas superiores geralmente é causada por paralisia nas pregas vocais, assim como por inflamação e inchaço dos tecidos moles perilaríngeos e espasmos intermitentes das cordas vocais, associados à doença do refluxo gastroesofágico (DRGE), à apneia obstrutiva do sono não diagnosticada ou não tratada e ao gotejamento pós-nasal crônico; a obstrução fixa das vias aéreas superiores pode ser causada por estenose da traqueia (por exemplo, decorrente de intubação prévia para ventilação mecânica), por compressão extrínseca das vias aéreas centrais (por exemplo, linfadenopatia ou massa) ou por um grande tumor nas vias aéreas; a ausculta da laringe, traqueia e brônquios principais, durante a respiração silenciosa e a exalação forçada, ou manobra de hiperpneia, deve ser feita para avaliar a presença de obstrução das vias aéreas superiores; a resolução completa da sibilância, durante respiração silenciosa de descanso que está presente o esforço ou durante a manobra de exalação forçada, contraria a presença de broncoconstrição relacionada à exacerbação da DPOC 	<ul style="list-style-type: none"> A espirometria com circuito de volume e fluxo pode identificar a presença de obstrução das vias aéreas superiores; quando houver suspeita de traqueobroncomalácia, a tomografia computadorizada (TC) com visão da inspiração e expiração ou uma inspeção com broncoscopia direta das vias aéreas poderão apontar o diagnóstico.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Oxigenoterapia inadequada	<ul style="list-style-type: none"> Embora a oxigenoterapia seja claramente indicada para muitos pacientes com DPOC e exacerbações agudas, o oxigênio em excesso pode levar a uma maior degradação da fisiologia respiratória do paciente. A exposição ao oxigênio leva à diminuição da vasoconstrição hipóxica das artérias que suprem espaços pouco ventilados, aumentando o grau de desequilíbrio da relação V/Q e/ou do shunt pulmonar.^{[192] [193]} Um excesso de oxigênio também pode diminuir a capacidade dos eritrócitos de carregar CO₂ (efeito Haldane).^[194] Essas mudanças podem resultar na piora da hipercapnia e da acidose respiratória do paciente. Pacientes selecionados, com comprometimento do estímulo respiratório, também podem evoluir com piora da hipercapnia. 	<ul style="list-style-type: none"> A gasometria arterial deve ser realizada em pacientes que são hipoxêmicos ou que estão recebendo oxigenoterapia e que apresentam exacerbação aguda aparente da DPOC.

Critérios de diagnóstico

Avaliação de exacerbações graves

A gravidade depende do estado prévio do paciente e da ocorrência de alterações em relação à investigação inicial prévia (baseada nos sintomas, nos exames, na função pulmonar e na gasometria arterial). O uso de músculos respiratórios acessórios, respirações paradoxais, cianose, edema periférico de início recente, instabilidade hemodinâmica e/ou piora do estado mental (por exemplo, confusão, letargia, coma) são indicadores importantes de gravidade da exacerbação.^[1]

Abordagem passo a passo do tratamento

Os objetivos gerais da terapia são aliviar os sintomas de dispneia dos pacientes, estabilizar e melhorar o estado respiratório e, sempre que possível, remover o fator desencadeante atual. Os beta-2 agonistas de curta duração e os medicamentos anticolinérgicos são considerados como terapia de primeira linha e podem proporcionar benefícios dentro de 15 e 30 minutos, respectivamente. Se o paciente continuar apresentando sintomas, devem ser administradas doses repetidas. Ainda não há ensaios clínicos para definir se os broncodilatadores de longa duração devem ser continuados durante a exacerbação de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) aguda. Apesar da descontinuação de uma terapia de manutenção poder potencialmente contribuir para a piora dos sintomas e/ou da função pulmonar, a administração frequente e regular de broncodilatadores de curta ação somados aos broncodilatadores de longa duração da mesma classe tem o potencial de aumentar o risco de efeitos adversos relacionados ao medicamento. Se o paciente estiver hipóxico, pode ser necessário oxigênio suplementar, embora o oxigênio deva ser usado com cautela para evitar mais hipercapnia. A titulação cautelosa do oxigênio suplementar, até mesmo no ambiente pré-hospitalar (por exemplo, no caminho para o hospital), é importante para evitar a piora da acidose respiratória, que pode impactar a mortalidade.[195]

Os corticosteroides sistêmicos diminuem a inflamação das vias aéreas e se mostram benéficos nos pacientes com exacerbação aguda da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC).[196] [197] [198] [199] Eles potencializam a melhora precoce (dentro de 3 dias) dos sintomas e da função pulmonar, reduzem as falhas no tratamento e as recidivas precoces (dentro de 1 mês) e reduzem o tempo de permanência no hospital.[197] Corticosteroides sistêmicos devem ser iniciados após o primeiro tratamento com broncodilatadores inalatórios de curta ação. Entretanto, estudos examinando o papel dos corticosteroides sistêmicos foram a princípio realizados entre pessoas que compareceram no pronto-socorro e naquelas que estão hospitalizadas. O curso mais curto de corticosteroides sistêmicos que confere benefícios clínicos e, paralelamente, minimiza efeitos adversos permanece incerto.[200] O equilíbrio entre os riscos e benefícios dos corticosteroides em pessoas com exacerbações leves é incerto. Além disso, o benefício da corticoterapia sistêmica para pessoas com exacerbações agudas da DPOC e insuficiência respiratória associada que requerem apoio de ventilação mecânica também não está claro. Um ensaio clínico randomizado e controlado não encontrou diferenças na mortalidade em unidade de terapia intensiva (UTI), duração da ventilação mecânica, ou duração da permanência em UTI entre pacientes que receberam prednisolona contra o grupo-controle com placebo, embora os que receberam prednisolona tenham apresentado um risco maior de hiperglicemia.[201]

A presença de pneumonia como causa de uma descompensação respiratória em um paciente com DPOC não implica necessariamente na presença de uma exacerbação em si da DPOC (por exemplo, a presença de piora da limitação do fluxo aéreo relacionada à inflamação e/ou à broncoconstrição das vias aéreas) e, deste modo, deve-se considerar cuidadosamente se corticosteroides sistêmicos são necessários para esses pacientes.

A nebulização com corticosteroides foi usada com relativo sucesso, mas a sua utilidade nas exacerbações agudas da DPOC e sua eficácia relativa, em comparação a corticosteroides sistêmicos, ainda não está totalmente esclarecida.[181] [202]

Embora medicamentos pertencentes à classe das metilxantinas possam proporcionar benefícios a algumas pessoas com DPOC,[203] [204] esta classe de medicamentos tem uma janela terapêutica estreita e não parece ter um papel para uso em pacientes com exacerbações agudas.[205]

O uso de mucolíticos, expectorantes e/ou de técnicas físicas de remoção do muco não parece fornecer qualquer benefício comprovado,[206] [207] embora alguns pacientes apresentem alívio sintomático.

Os pacientes com DPOC e suas exacerbações são altamente heterogêneos. Embora muitos aspectos de seu tratamento possam ser estabelecidos em protocolos, há uma grande variação entre aqueles que requerem hospitalização, que se beneficiam de reabilitação pulmonar ou que apresentam exacerbação aguda menos intensa versus mais intensa, de acordo com as comorbidades e outras características individuais dos pacientes.

A hospitalização deve ser considerada para pessoas com aumento acentuado ou súbito na gravidade dos sintomas, DPOC subjacente grave ou novos sinais físicos (como edema periférico ou cianose); aqueles que têm uma história de exacerbações frequentes ou doença comórbida; aqueles que têm idade avançada; ou aqueles que não respondem ao tratamento ambulatorial inicial ou têm suporte insatisfatório em casa.[1]

Exacerbações com suspeita de etiologia bacteriana

Acredita-se que infecções bacterianas sejam um fator desencadeante comum.[62] Vários ensaios clínicos randomizados e controlados por placebo mostraram que antibióticos são benéficos ao tratamento de pacientes com exacerbação aguda da DPOC.[63] [208] [209] Devem-se administrar antibióticos a pacientes com suspeita de ter um fator desencadeante bacteriano.[13] Um fator desencadeante bacteriano pode estar presente em pessoas que apresentam dois ou mais dos seguintes sintomas: aumento da expectoração purulenta, aumento do volume de expectoração ou agravamento da dispneia.[46] [177] [210] As diretrizes da Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) recomendam antibióticos para pessoas com uma combinação de dispneia elevada, aumento do volume de escarro e piora da purulência do escarro, ou para aqueles com piora da purulência do escarro combinada com um dos outros dois critérios abordados acima.[1] Foi demonstrado que pacientes com exacerbações mais intensas, especialmente aqueles que requerem tratamento na UTI, obtêm maior benefício da antibioticoterapia:[63] [211] devem-se administrar antibióticos aos pacientes com exacerbações graves que precisem de ventilação assistida (invasiva ou não invasiva).[1] Entretanto, pacientes que recebem antibióticos apresentam risco elevado de diarreia associada a antibióticos.[211] A escolha de antibiótico e a duração da terapia são problemas não resolvidos, mas em geral deve-se tomar como base os padrões de resistência locais e as características do paciente.[210] O workshop do National Heart, Lung, and Blood Institute/World Health Organization (NHLBI/WHO) recomendou escolher antibióticos específicos com base nos padrões locais de suscetibilidade de bactérias comuns associadas às exacerbações: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e *Moraxella catarrhalis*. [46] Foi recomendado que mais antibióticos de pequeno espectro (por exemplo, amoxicilina, amoxicilina/ácido clavulânico, doxiciclina, tetraciclina, cefalosporinas de segunda geração, macrolídeos, sulfametoxazol/trimetoprima) sejam considerados para pacientes com menos risco de um desfecho insatisfatório e com uma exacerbação de gravidade menor. Pacientes com DPOC subjacente mais grave e aqueles com exacerbação mais intensa são mais frequentemente colonizados por bactérias Gram-negativas como *Pseudomonas aeruginosa* ou por outros organismos Gram-negativos entéricos e/ou por *Staphylococcus aureus* (inclusive o *Staphylococcus aureus* resistente à metilicina).[61] No entanto, medicamentos betalactâmicos de amplo espectro combinados, fluoroquinolonas e vancomicina são considerados para pacientes com maior risco de um desfecho insatisfatório ou para pacientes com episódio de maior gravidade, como pessoas com história recente de uso de antibióticos, falha no tratamento, resistência prévia a antibióticos ou fatores de risco para infecções associadas com cuidados com a saúde, ou pacientes criticamente doentes na UTI.[210] Estudos demonstraram que o uso de fluoroquinolonas respiratórias, amoxicilina/ácido clavulânico, cefalosporinas de segunda ou terceira geração ou macrolídeos pode estar associado a menos falhas terapêuticas ou exacerbações

recorrentes.[212] [213] [214] [215] [216] [217] Não há no momento evidências suficientes para guiar o uso de antibióticos com base em níveis de procaltitonina sérica em pacientes com DPOC.[210]

Exacerbações graves da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)

A gravidade depende do estado prévio do paciente e da ocorrência de alterações em relação à investigação inicial prévia (baseada nos sintomas, nos exames, na função pulmonar e na gasometria arterial). O uso de músculos respiratórios acessórios, respirações paradoxais, cianose, edema periférico de início recente, instabilidade hemodinâmica e piora do estado mental (por exemplo, confusão, letargia, coma) são indicadores importantes de gravidade da exacerbação.[1]

Além das medidas gerais, deve-se considerar a ventilação não invasiva com pressão positiva (VNIPP) para pacientes com exacerbações intensas que parecem não responder suficientemente às intervenções iniciais. Foi demonstrado que o uso de VNIPP para pacientes com exacerbações agudas da DPOC e com insuficiência respiratória reduz a taxa de mortalidade e de ventilação mecânica invasiva.[218] [219] [220] [221] [222] [223] A VNIPP deve ser considerada para pacientes com um ou mais dos seguintes sintomas:[1]

- Acidose respiratória ($\text{PaO}_2 \geq 6.0 \text{ kPa}$ ou 45 mmHg e pH arterial ≤ 7.35)
- Dispneia grave, com sinais clínicos sugestivos de fadiga dos músculos respiratórios, aumento do esforço ou da respiração ou ambos, tais como uso de músculos acessórios respiratórios, movimento paradoxal do abdome ou retração dos espaços intercostais
- Hipoxemia persistente apesar de oxigenoterapia suplementar.

Em alguns pacientes, a VNIPP pode falhar. A ventilação mecânica invasiva por meio de intubação endotraqueal deve ser considerada para pacientes que apresentem parada respiratória ou cardíaca completa, que estejam em insuficiência respiratória aguda ou mostrem sinais iminentes dela apesar da VNIPP, que apresentem estado mental comprometido ou instabilidade cardiovascular ou que apresentem alto risco de aspiração, ou ainda para aqueles cuja VNIPP não possa ser adequadamente realizada (por exemplo, trauma craniofacial, cirurgia gastroesofágica recente, secreções abundantes, transtorno de ansiedade, desconforto facial ou lesão cutânea grave).[224] Os critérios fisiológicos para a ventilação mecânica invasiva incluem os seguintes sintomas: hipóxia grave, intolerância ou falha da VNIPP, parada cardíaca ou respiratória, respiração irregular com arquejo ou perda de consciência, aspiração maciça ou vômitos persistentes, incapacidade de expectorar secreções respiratórias, frequência cardíaca <50 batimentos por minuto com nível de alerta reduzido, instabilidade hemodinâmica grave sem resposta a tratamento médico ou arritmias ventriculares ou supraventriculares graves.[1] [225] O risco de mortalidade é significativo (11% a 49%) para pessoas com doença grave e para as quais a ventilação mecânica invasiva é indicada.[13] [226] Complicações da ventilação mecânica incluem pneumonia e barotrauma associados à ventilação mecânica. Pode ser difícil remover os pacientes com DPOC grave da ventilação mecânica.[224] O uso da VNIPP para auxiliar no desmame da ventilação mecânica pode reduzir o fracasso do desmame e a pneumonia nosocomial, e pode reduzir a mortalidade.[223] [227]

[VIDEO: Intubação traqueal - Vídeo de demonstração]**[VIDEO: Ventilação com ressuscitador manual ("bolsa-válvula-máscara") - Vídeo de demonstração]****Reabilitação pulmonar**

A reabilitação pulmonar é um programa multidisciplinar de tratamento que envolve reabilitação física e orientações sobre o manejo da doença, nutrição e outras questões relacionadas ao estilo de vida (por exemplo, abandono do hábito de fumar, adesão terapêutica aos medicamentos e técnica de inalação, oxigênio suplementar e manutenção de atividade física).[231] [232] [233]

- Formas selecionadas de exercícios de reabilitação iniciados durante a hospitalização por exacerbação da DPOC, incluindo o treinamento de força e resistência e estimulação elétrica transcutânea muscular, são bem toleradas e podem prevenir o declínio da função muscular e acelerar a recuperação do estado funcional.[234] [235] [236]
 - A reabilitação pulmonar iniciada precocemente durante a fase de recuperação da exacerbação é segura e efetiva, melhora a tolerância a exercícios, nas habilidades físicas, no grau de sintomas decorrentes da DPOC e na qualidade de vida.[237] [238] [239] [240] [241]
 - A reabilitação pulmonar supervisionada abrangente no ambulatório, no período pós-exacerbação, diminui o risco de hospitalização futura e pode reduzir a mortalidade.[232] [238] [241] [242]
- Exercícios físicos em domicílio sem supervisão após episódios de exacerbação, não parecem apresentar os mesmos benefícios.[243]

Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo		(resumo)	
na apresentação			
		1a	broncodilatador de curta ação
		mais	corticosteroide sistêmico
		adjunto	técnicas de desobstrução das vias aéreas
		adjunto	oxigênio
.....■	suspeita de etiologia bacteriana (exacerbação de menor gravidade)	adjunto	antibiótico de pequeno espectro
.....■	suspeita de etiologia bacteriana (exacerbação de maior gravidade)	adjunto	antibiótico de amplo espectro
.....■	insuficiência respiratória	adjunto	ventilação não invasiva com pressão positiva
		adjunto	ventilação invasiva com pressão positiva

Em curso		(resumo)
após a estabilização		
	1a	reabilitação pulmonar e programas de manejo da doença

Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo

na apresentação

1a broncodilatador de curta ação

Opções primárias

» **salbutamol por via inalatória:** 2.5 a 5 mg em nebulização a cada 20 minutos por até 2 horas ou até a melhora clínica, seguidos por novas doses a cada 4-6 horas; (100 microgramas/dose no inalador) 100-200 microgramas (1-2 puffs) a cada 20 minutos por até 2 horas ou até a melhora clínica, seguidos por novas doses a cada 4-6 horas

-e/ou-

» **ipratrópio por via inalatória:** 0.25 a 0.5 mg em nebulização a cada 20 minutos por até 2 horas ou até a melhora clínica, seguido por novas doses a cada 4-6 horas; (20 microgramas/dose no inalador) 40 microgramas (2 puffs) a cada 20 minutos por até 2 horas ou até a melhora clínica, seguidos por novas doses a cada 4-6 horas

» Os broncodilatadores de curta ação incluem os beta-2 agonistas e os anticolinérgicos. Estes medicamentos são administrados por nebulizador ou por inalador dosimetrado,[244] e ambos reduzem os sintomas da dispneia, melhoram o fluxo aéreo, possivelmente por diminuir a hiperinsuflação pulmonar,[245] e são fornecidos agudamente como tratamento inicial aos pacientes com exacerbação aguda.[207] Uma revisão sistemática não encontrou diferenças significativas no volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) quando broncodilatadores de curta ação foram administrados por nebulizador em comparação com inalador dosimetrado.[244] Pacientes dispneicos graves e com baixos índices de fluxo inspiratório podem ter dificuldade de alcançar a técnica e a administração apropriadas do medicamento ao usar os inaladores dosimetrados; tratamento com nebulizador pode ser mais fácil para esses pacientes. A administração deve ser observada e um espaçador deve ser usado. Há evidências insuficientes para determinar se a técnica com inaladores dosimetrados ou com nebulizador aerossol é o método ideal de administração de broncodilatadores para adultos com

Agudo

exacerbação da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) que recebem ventilação mecânica via tubo endotraqueal.[246]

» Em geral, os beta-2 agonistas são o tratamento de primeira escolha, pois funcionam mais rapidamente que os broncodilatadores anticolinérgicos. O tratamento inicial com beta-2 agonistas pode levar a uma redução transitória na PaO₂. [247] Se a dose inicial do broncodilatador de curta ação não proporcionar um benefício suficiente, a frequência da dosagem deve ser aumentada e um broncodilatador anticolinérgico deve ser adicionado. [248] [249] Ipratrópio nebulizado deve ser administrado juntamente com salbutamol nebulizado. O ipratrópio pode ser usado em vez de salbutamol para pacientes que estejam desenvolvendo efeitos adversos significativos decorrentes do uso de beta-2 agonistas.

» Não está claro se a combinação de um beta-2 agonista com um broncodilatador anticolinérgico oferece benefício adicional. [248] [250] [251] Embora não haja evidências definitivas de que a combinação melhore os desfechos, os pacientes podem obter benefícios sintomáticos e broncodilatação adicional, pois esses agentes funcionam por meio de mecanismos diferentes. Em geral, a terapia combinada é recomendada para pacientes que não estão melhorando imediatamente apenas com os beta-2 agonistas. [1]

» Após melhora clínica, o tempo entre as doses pode ser aumentado conforme tolerado.

» A dosagem ideal de broncodilatadores em exacerbações agudas de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) ainda precisa ser determinada; no entanto, as diretrizes geralmente recomendam o aumento da dose ou da frequência de administração. As doses recomendadas abaixo são apenas uma orientação, devendo ser consultados os protocolos locais.

mais corticosteroide sistêmico

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» prednisolona: 30-40 mg por via oral uma vez ao dia por 5-7 dias

OU

Agudo

» **metilprednisolona**: 40-60 mg/dia por via oral administrados uma vez ao dia ou em 2 doses fracionadas por 5-7 dias

OU

» **succinato sódico de metilprednisolona**: 0.5 a 2 mg/kg por via intravenosa a cada 6 horas por até 72 horas, seguidos por esquema de retirada gradual ou alteração para administração oral

» O uso de corticosteroides sistêmicos para o tratamento da exacerbação aguda da DPOC tem sido associado à melhora precoce no VEF1, à melhor oxigenação, a tempo de recuperação mais rápido, à redução da duração da hospitalização e à redução da taxa de falha terapêutica e de recidiva da doença.^{[1] [126] [196] [197] [198]} Entretanto, não há evidências de que o uso de corticosteroides tenha efeito sobre as taxas de mortalidade,^[197] e os benefícios em pessoas com exacerbações agudas associadas a insuficiência respiratória e a necessidade de ventilação mecânica são menos claros.^{[197] [201]}

» Estudos identificando o benefício do uso de corticosteroides usaram um intervalo de doses e durações de tratamento. Diretrizes nacionais e internacionais anteriores recomendaram que os pacientes recebam de 30 a 40 mg de prednisolona, ou equivalente, por 7 a 14 dias.^{[210] [248]} Não se sabe se a redução gradual de corticosteroides sistêmicos apresenta benefícios clínicos, exceto uma provável prevenção de insuficiência adrenal. Um ensaio clínico randomizado e controlado demonstrou que o tratamento de 5 dias com 40 mg/dia de prednisolona não foi inferior ao tratamento de 14 dias, com relação ao risco de exacerbações nos 6 meses subsequentes.^[252] Este esquema de 5 dias é recomendado nas diretrizes da Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD).^[1] O Department of Veterans' Affairs nos EUA recomenda uma dose similar de 30 a 40 mg/dia de prednisolona por 5 a 7 dias.^[210] Uma dose oral equivalente de metilprednisolona também pode ser usada. Uma revisão sistemática não encontrou diferença no risco de falha no tratamento ou recidiva, probabilidade de um evento adverso, tempo de permanência no hospital ou função pulmonar no final de ciclos curtos (aproximadamente 5 dias)

Agudo

e maiores (10 a 14 dias) de corticosteroides sistêmicos.[197]

» Corticosteroides sistêmicos devem ser iniciados após o primeiro tratamento com broncodilatadores inalatórios de curta ação.

» O diabetes é comum em pacientes com DPOC e a necessidade de tratamento de hiperglicemia é encontrada mais frequentemente quando os pacientes recebem corticosteroides sistêmicos.[196] [197]

» Para pacientes capazes de tomar medicamentos por via oral, os corticosteroides intravenosos parecem não fornecer benefícios adicionais significativos em relação aos administrados por via oral.[197] [199] [253] [254]

» O curso mais curto de corticosteroides sistêmicos que confere benefícios clínicos e, paralelamente, minimiza efeitos adversos permanece incerto.[200]

adjunto técnicas de desobstrução das vias aéreas

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Técnicas selecionadas de desobstrução das vias aéreas, como vibração mecânica e pressão positiva expiratória não oscilatória, podem melhorar a eliminação da expectoração em alguns pacientes com secreções abundantes ou bronquiectasia concomitante e podem reduzir levemente o risco da necessidade de assistência ventilatória no curto prazo,[255] mas não são uniformemente úteis.[206] Outras técnicas de desobstrução, como a percussão da parede torácica, não são úteis rotineiramente, e podem apresentar efeitos prejudiciais.[256] [257] [258] Não há benefícios comprovados das técnicas de desobstrução das vias aéreas em desfechos de longo prazo após exacerbações da DPOC, como redução de riscos de exacerbações subsequentes.[255]

adjunto oxigênio

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» A oxigenoterapia é recomendada para todos os pacientes com exacerbações agudas que estejam hipóxicos ($\text{PaO}_2 < 60$ mmHg, $\text{SaO}_2 \leq 90\%$). O oxigênio é mais bem administrado de forma controlada via máscara de Venturi de alto fluxo para fornecer de oxigênio a 24% a 28%.[181] O objetivo da oxigenoterapia é aumentar a PaO_2 para

Agudo

≥60 mmHg e a SaO₂ para ≥90%. [13] [46]

Para pacientes com hipercapnia e episódios mais graves, é recomendada uma gasometria arterial de 30 a 60 minutos após iniciar a oxigenoterapia. A oxigenoterapia pode levar à piora da hipercapnia, à acidose e à insuficiência respiratória devido à piora do desequilíbrio da relação V/Q e à diminuição da capacidade de transporte de CO₂ dos eritrócitos oxigenados (efeito Haldane). Por essa razão, o fornecimento de oxigênio via máscara de Venturi de alto fluxo é mais favorável que as sondas nasais, já que estas são menos precisas e fornecem concentrações mais altas de oxigênio inspirado. [259] A titulação cautelosa do oxigênio suplementar, até mesmo no ambiente pré-hospitalar (por exemplo, no caminho para o hospital), é importante para evitar a piora da acidose respiratória e pode impactar a mortalidade. [195] A oxigenoterapia pode ser descontinuada quando o paciente for capaz de manter PaO₂ ≥60 mmHg e/ou SaO₂ ≥90% em ar ambiente.

■ **suspeita de etiologia bacteriana (exacerbação de menor gravidade)**

adjunto

antibiótico de pequeno espectro

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **amoxicilina**: 500 mg por via oral três vezes ao dia

OU

» **doxiciclina**: 100 mg por via oral duas vezes ao dia

OU

» **sulfametoxazol/trimetoprima**: 800/160 mg por via oral duas vezes ao dia

OU

» **azitromicina**: 500 mg por via oral uma vez ao dia no dia 1, seguidos por 250 mg uma vez ao dia por 4 dias

Opções secundárias

» **cefuroxima**: 250-500 mg por via oral duas vezes ao dia; 750 mg por via intravenosa a cada 8 horas

OU

Agudo

» amoxicilina/ácido clavulânico: 875 mg por via oral duas vezes ao dia
A dose se refere ao componente amoxicilina.

OU

» claritromicina: 500 mg por via oral duas vezes ao dia

» A gravidade depende do estado prévio do paciente e da ocorrência de alterações em relação à investigação inicial prévia (baseada nos sintomas, nos exames, na função pulmonar e na gasometria arterial).

» Devem-se administrar antibióticos aos pacientes com exacerbações graves que precisem de ventilação assistida e aos que têm suspeita de um fator desencadeante bacteriano para exacerbações agudas,^{[13] [31] [260]} incluindo em uma exacerbação aguda com piora da purulência do escarro, aumento do volume de escarro e/ou piora da dispneia.^{[1] [177] [210]}

» Foi recomendado que mais antibióticos de pequeno espectro (por exemplo, amoxicilina, amoxicilina/ácido clavulânico, doxiciclina, tetraciclina, cefalosporinas de segunda geração, macrolídeos, sulfametoxazol/trimetoprima) sejam considerados para pacientes com menos risco de um desfecho insatisfatório e com uma exacerbação de gravidade menor.^[210]

» Foi demonstrado que ciclos curtos (por exemplo, 5 dias) de antibióticos são tão efetivos quanto ciclos >5 dias para pacientes com exacerbações leves a moderadas da DPOC,^{[261] [262]} e a duração recomendada da terapia é de, geralmente, 5 a 7 dias.^[1]

■ suspeita de etiologia bacteriana (exacerbação de maior gravidade)

adjunto

antibiótico de amplo espectro

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» levofloxacino: 500 mg por via oral uma vez ao dia por 3-10 dias, ou 750 mg por via oral uma vez ao dia por 5 dias

OU

» ciprofloxacino: 500 mg por via oral duas vezes ao dia por 7-10 dias

OU

Agudo

» **moxifloxacino**: 400 mg por via oral/
intravenosa uma vez ao dia por 3-10 dias

OU

» **ampicilina/sulbactam**: 1.5 a 3 g por via
intravenosa a cada 6 horas
A dose de 1.5 g consiste em 1 g de
ampicilina e 0.5 g de sulbactam; a dose de
3 g consiste em 2 g de ampicilina e 1 g de
sulbactam.

OU

» **ticarcilina/ácido clavulânico**: 3.2 g por via
intravenosa a cada 6 horas
A dose consiste em 3 g de ticarcilina e 0.2 g
de ácido clavulanato.

OU

» **piperacilina/tazobactam**: 2.25 a 4.5 g por
via intravenosa a cada 6 horas
A dose consiste em 2 ou 4 g de piperacilina e
0.25 ou 0.5 g de tazobactam.

OU

» **vancomicina**: 500-1000 mg por via
intravenosa a cada 12 horas

» A gravidade depende do estado prévio do paciente e da ocorrência de alterações em relação à investigação inicial prévia (baseada nos sintomas, nos exames, na função pulmonar e na gasometria arterial). O uso de músculos acessórios, respirações paradoxais, cianose, edema periférico de início recente, instabilidade hemodinâmica e piora do estado mental (por exemplo, confusão, letargia, coma) são indicadores importantes de gravidade da exacerbação.[1]

» Devem-se administrar antibióticos aos pacientes com exacerbações graves que precisem de ventilação assistida e aos que têm suspeita de um fator desencadeante bacteriano para exacerbações agudas,[1] [13] [31] [260] incluindo em uma exacerbação aguda com piora da purulência do escarro, aumento do volume de escarro e/ou piora da dispneia.[1] [177] [210]

» Foi recomendado que antibióticos de amplo espectro, como medicamentos betalactâmicos de amplo espectro combinados, fluoroquinolonas e vancomicina, sejam

Agudo

■ insuficiência respiratória

adjunto

reservados a pacientes com maior risco de desfecho insatisfatório, a pessoas com DPOC inicial mais grave ou a pacientes com episódio de maior gravidade,[61] [210] incluindo pessoas que precisem de hospitalização. Agentes com atividade contra *Pseudomonas aeruginosa* são indicados para pessoas em risco de apresentarem essa infecção.[31]

» A escolha do antibiótico também deve ser feita em parte com base em padrões locais de resistência bacteriana. Culturas de escarro ou aspirados endotraqueais (em pacientes que estão intubados) são recomendados para avaliação de infecção bacteriana em pacientes com comprometimento de função pulmonar grave, aqueles com história de exacerbações frequentes e pacientes hospitalizados com exacerbações de DPOC ou que precisam de ventilação mecânica.[1] [31]

ventilação não invasiva com pressão positiva

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» A gravidade depende do estado prévio do paciente e da ocorrência de alterações em relação à investigação inicial prévia (baseada nos sintomas, nos exames, na função pulmonar e na gasometria arterial). O uso de músculos respiratórios acessórios, respirações paradoxais, cianose, edema periférico de início recente, instabilidade hemodinâmica e piora do estado mental (por exemplo, confusão, letargia, coma) são indicadores importantes de gravidade da exacerbação.[1]

» A insuficiência respiratória geralmente é observada em pacientes com exacerbações agudas graves da DPOC. Foi demonstrado que a aplicação de ventilação não invasiva com pressão positiva (VNIPP) melhora a troca gasosa, reduz a dispneia, diminui a necessidade de intubação endotraqueal, reduz complicações como pneumonia e diminui a duração da hospitalização e a mortalidade nesses pacientes.[1] [174] [221] [222] [263] [264] [265]

» A VNIPP deve ser considerada para pacientes com um ou mais dos seguintes sintomas: acidose respiratória ($\text{PaCO}_2 \geq 6.0 \text{ kPa}$ ou 45 mmHg e pH arterial ≤ 7.35); dispneia grave com sinais clínicos sugestivos de fadiga dos músculos respiratórios, aumento do esforço ou da respiração ou ambos, tal como o uso de músculos respiratórios acessórios, movimento

Agudo

paradoxal do abdome ou retração dos espaços intercostais; ou hipoxemia persistente apesar de oxigenoterapia suplementar.[1]

» Geralmente há melhora nos níveis de dispneia e no estado fisiológico do paciente dentro de 1 a 4 horas.[266] Entretanto, a VNIPP não é bem-sucedida em todos os pacientes, e os médicos devem discutir os riscos e benefícios da ventilação mecânica invasiva com pacientes que estão recebendo VNIPP para determinar o curso desejado do tratamento.

adjunto ventilação invasiva com pressão positiva

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» A gravidade depende do estado prévio do paciente e da ocorrência de alterações em relação à investigação inicial prévia (baseada nos sintomas, nos exames, na função pulmonar e na gasometria arterial). O uso de músculos respiratórios acessórios, respirações paradoxais, cianose, edema periférico de início recente, instabilidade hemodinâmica e piora do estado mental (por exemplo, confusão, letargia, coma) são indicadores importantes de gravidade da exacerbação.[1] [46]

» A ventilação não invasiva com pressão positiva (VNIPP) pode falhar. A ventilação mecânica invasiva deve ser considerada para pacientes que tenham parada respiratória ou cardíaca completa, que estejam em insuficiência respiratória aguda ou mostrem sinais iminentes dela, apesar da VNIPP, que apresentem estado mental comprometido ou instabilidade cardiovascular, ou que apresentem alto risco de aspiração, ou que tenham secreções espessas e abundantes, ou ainda para aqueles cuja VNIPP não pode ser realizada adequadamente (por exemplo, trauma craniofacial, cirurgia gastroesofágica recente, transtorno de ansiedade).[224]

[VIDEO: Intubação traqueal - Vídeo de demonstração]**[VIDEO: Ventilação com ressuscitador manual ("bolsa-válvula-máscara") - Vídeo de demonstração]**

» Os critérios fisiológicos para a ventilação mecânica invasiva incluem os seguintes sintomas: hipóxia grave, intolerância ou falha da VNIPP, parada cardíaca ou respiratória,

Agudo

respiração irregular com arquejo ou perda de consciência, aspiração maciça ou vômitos persistentes, incapacidade de expectorar secreções respiratórias, frequência cardíaca <50 batimentos por minuto com nível de alerta reduzido, instabilidade hemodinâmica grave sem resposta à terapia ou arritmias ventriculares ou supraventriculares graves.[1] [225]

» O risco de mortalidade é significativo (11% a 49%) para pessoas com doença grave e para as quais a ventilação mecânica invasiva é indicada.[13] [226] Complicações da ventilação mecânica incluem pneumonia e barotrauma associados à ventilação mecânica.

» Pode ser difícil remover os pacientes com DPOC grave da ventilação mecânica.[224] O uso da VNIPP para auxiliar no desmame da ventilação mecânica pode reduzir o fracasso do desmame e a pneumonia nosocomial, e pode reduzir a mortalidade.[223] [227]

Em curso

após a estabilização

1a reabilitação pulmonar e programas de manejo da doença

» Os pacientes com DPOC que apresentam exacerbações agudas da DPOC geralmente tem disfunção musculoesquelética, potencialmente decorrente de atividade física limitada, de distúrbios nutricionais, do uso de corticosteroides e/ou de fatores inflamatórios sistêmicos.[267] [268]

» A reabilitação pulmonar é um programa multidisciplinar de tratamento que envolve reabilitação física assim como o direcionamento no manejo da doença, nutrição e outras questões do estilo de vida (por exemplo, abandono do hábito de fumar, adesão terapêutica aos medicamentos tratamento e a técnica de inalação, o oxigênio suplementar e a manutenção de atividade física). [232] [233]

» Exercícios de treinamento, sobretudo treinos de resistência e estimulação muscular elétrica transcutânea iniciados durante a hospitalização por exacerbação da DPOC, são bem tolerados e podem evitar o declínio da função muscular e acelerar a recuperação do estado funcional.[234] [235] [236]

Em curso

» A reabilitação pulmonar iniciada precocemente durante a fase de recuperação da exacerbação é segura e efetiva, melhora a tolerância a exercícios, nas habilidades físicas, no grau de sintomas decorrentes da DPOC e na qualidade de vida.[237] [238] [239] [241] [269] [270] [271] A reabilitação pulmonar supervisionada abrangente no ambulatório, no período pós-exacerbação, também diminui o risco de hospitalização futura e pode reduzir a mortalidade.[232] [238] [242] Como os pacientes de DPOC e suas exacerbações são altamente heterogêneos, determinar quem pode ser beneficiar da reabilitação respiratória varia bastante de acordo com as comorbidades e outras características individuais dos pacientes.

» Programas de controle da doença podem ser úteis,[231] [272] [273] [274] mas seu uso continua bastante controverso, uma vez que um ensaio clínico randomizado e controlado teve que ser interrompido precocemente devido a um aumento marcante da mortalidade, observado no grupo de pacientes randomizados para tratamento abrangente em comparação ao grupo controle, recebendo cuidados clínicos de rotina baseados nas diretrizes.[275] Outro estudo envolvendo exercícios físicos em domicílio não supervisionados após hospitalização por exacerbação de DPOC aguda também demonstrou um sinal de mortalidade aos 6 meses após a hospitalização.[243]

» De acordo com alguns dados novos, a internação domiciliar com suporte de enfermeiros especializados em cuidados respiratórios pode ser apropriada para determinadas pessoas com exacerbações moderadas da DPOC.[276] No entanto, essa abordagem ainda não é considerada o padrão de cuidados,[88] [277] sendo inadequada para pessoas com sinais vitais instáveis, com troca gasosa descompensada, com acidose respiratória aguda, com piora da hipoxemia, com alteração no estado mental ou com doença comórbida significativa.

» Um ensaio clínico randomizado e controlado sugeriu que o uso de um centro de assistência telefônica empregando enfermeiros pode diminuir a ocorrência de exacerbações da DPOC e de hospitalizações. O uso de tais programas pode reduzir custos.[278] No entanto, outro ensaio clínico randomizado e controlado demonstrou que a monitoração por telefone integrada aos serviços clínicos existentes não

Em curso

reduziu as internações hospitalares ou melhorou a qualidade de vida dos pacientes.^[279]

Recomendações

Monitoramento

Os pacientes que apresentam exacerbação aguda da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) devem ser acompanhados rigorosamente para garantir a melhora contínua e a resolução dos sinais e sintomas associados. Quando possível, pessoas hospitalizadas com exacerbação da DPOC devem ser examinadas por um profissional de saúde até 30 dias após a alta hospitalar.^[289] Os médicos devem considerar a necessidade de um possível ajuste no regime medicamentoso para a DPOC em cada paciente, já que os pacientes com exacerbação aguda ocasionalmente não retornam rapidamente ao nível de saúde inicial. Todos os esforços devem ser feitos para garantir que os pacientes sejam instruídos sobre a adesão terapêutica ao regime medicamentoso e tenham recebido as vacinações adequadas (por exemplo, gripe [influenza], pneumococos).

Instruções ao paciente

Os pacientes frequentemente sub-relatam sintomas de exacerbação aguda.^[290] Os pacientes devem ser questionados regularmente em visitas ao consultório sobre aumento dos sintomas, e orientados sobre a diferença entre a variação diária esperada nos sintomas, sintomas de "crise de dispneia" (relacionada a hiperinsuflação dinâmica) e sintomas anunciando uma exacerbação de DPOC. A "crise de dispneia" é definida como um desconforto respiratório grave em repouso que ocorre em pacientes com doença avançada, frequentemente reduz a expectativa de vida e excede a capacidade do paciente e do cuidador de obter o alívio dos sintomas.^[291]

Os pacientes devem ser instruídos a entrar em contato com seu médico caso apresentem febre, piora do estado respiratório além das variações diárias normais e/ou aumento significativo na produção de expectoração purulenta. Se os pacientes estiverem recebendo corticosteroides sistêmicos e forem diabéticos, eles devem ser instruídos a monitorar cuidadosamente a glicose sanguínea e a entrar em contato com seu médico caso ela esteja fora da faixa de variação indicada. Se forem prescritos antibióticos, os pacientes devem ser instruídos a entrar em contato com o médico caso desenvolvam diarreia, já que a colite associada a antibióticos, que pode ser resultante de *Clostridium difficile*, é reconhecidamente uma complicação da exposição a antibióticos.

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
ventilação mecânica e pneumonia associada à ventilação mecânica	curto prazo	alta
Os pacientes que estão sob ventilação apresentam alto risco de infecção. Pode ser decorrente de aspiração após intubação e/ou relacionada ao transpasse de estruturas anatômicas normais envolvidas na defesa do hospedeiro.		
diarreia associada a antibiótico	curto prazo	alta
A colite associada a antibiótico, que pode ser decorrente de <i>Clostridium difficile</i> , é reconhecidamente uma complicação da exposição a antibióticos.		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
ventilação mecânica e barotrauma associado à ventilação mecânica	curto prazo	média
Decorre da ventilação mecânica e corresponde ao desenvolvimento de ar extra-alveolar. O ajuste cuidadoso do ambiente, incluindo uso de volumes correntes menores, taxas de fluxo inspiratório mais rápidas e monitoramento das pressões das vias aéreas, ajuda a prevenir a ocorrência desta complicação.		
cor pulmonale	longo prazo	alta
Pode se desenvolver como resultado do aumento da vasoconstrição hipóxica decorrente da hipoxemia induzida pela exacerbação. O consequente aumento na resistência vascular pulmonar e/ou na pressão arterial pulmonar pode levar a uma insuficiência cardíaca direita aguda. Pode haver pressão venosa jugular elevada, refluxo hepatojugular, edema periférico e hipotensão relativa.		
hipotensão decorrente de ventilação mecânica	variável	baixa
Ocorre devido à pressão intratorácica elevada e à hiperinsuflação dinâmica elevada, levando à diminuição do retorno venoso para o coração, geralmente somado à depleção de volume relativa e/ou ao uso de medicamentos ansiolíticos e/ou narcóticos.		

Prognóstico

Pessoas com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) podem apresentar uma ampla variação quanto à intensidade da doença. Da mesma forma, as exacerbações agudas variam de muito leves a graves e com risco de vida. A morbidade e a mortalidade entre as pessoas com DPOC ocorrem mais frequentemente no contexto das exacerbações. Estudos mais antigos estimaram a taxa de mortalidade de 4% a 30% entre pacientes hospitalizados com exacerbações agudas. Um estudo baseado em dados disponíveis da Amostra Nacional de Pacientes Hospitalizados de 1996 (National Inpatient Sample - Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, Maryland, EUA) mostrou que a taxa de mortalidade intra-hospitalar para pacientes com exacerbação aguda foi de 2.5% em geral.^[280] Nesse estudo, a duração mediana de hospitalização foi de 5 dias, e 70% dos pacientes receberam alta sem serviços de saúde adicionais em casa. Foi demonstrado que as pessoas que morreram durante a hospitalização eram mais idosas, apresentavam mais comorbidades subjacentes e ficaram hospitalizadas por períodos mais longos. Não é surpresa que pacientes em ventilação mecânica apresentaram maior taxa de mortalidade em comparação com aqueles que não foram submetidos a ela (28% versus 1.7%). Outro estudo identificou uma mortalidade de aproximadamente 50% em 5 anos, seguida de hospitalização para exacerbação de DPOC.^[281] Um novo episódio de hospitalização e/ou mortalidade foram associados a um VEF1 mais baixo, a uma PaCO₂ mais elevada, a uma PaO₂ mais baixa, a um maior escore APACHE II (sigla em inglês para Sistema II de Classificação de Fisiopatologia Aguda e Crônica), a um menor índice de massa corporal (IMC), idade avançada, comorbidades e também a baixos níveis de atividade física.^{[226] [282] [283] [284] [285] [286] [287]} O índice CODEX multidimensional (comorbidade, obstrução, dispneia, exacerbações graves prévias) pode prever readmissão e sobrevida 3 meses e 1 ano após hospitalização por exacerbação de DPOC.^[288]

Diretrizes de diagnóstico

Europa

Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em: 2010

Internacional

Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease

Publicado por: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

Última publicação em: 2017

América do Norte

Veterans Affairs/Department of Defense clinical practice guideline: the management of chronic obstructive pulmonary disease

Publicado por: US Department of Veterans Affairs and US Department of Defense

Última publicação em: 2014

Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease

Publicado por: American College of Physicians; American College of Chest Physicians; American Thoracic Society; European Respiratory Society

Última publicação em: 2011

Diretrizes de tratamento

Europa

Chronic obstructive pulmonary disease (acute exacerbation): antimicrobial prescribing

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em: 2018

British Thoracic Society guideline on pulmonary rehabilitation in adults

Publicado por: British Thoracic Society

Última publicação em: 2013

Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections

Publicado por: European Respiratory Society; European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases

Última publicação em: 2011

Europa

Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em: 2010

Non-invasive ventilation in chronic obstructive pulmonary disease: management of acute type 2 respiratory failure

Publicado por: Royal College of Physicians

Última publicação em: 2008

Internacional

Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease

Publicado por: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

Última publicação em: 2017

An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Policy Statement: Enhancing Implementation, Use, and Delivery of Pulmonary Rehabilitation

Publicado por: American Thoracic Society/European Respiratory Society

Última publicação em: 2015

An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation

Publicado por: American Thoracic Society; European Respiratory Society

Última publicação em: 2013

América do Norte

Veterans Affairs/Department of Defense clinical practice guideline: the management of chronic obstructive pulmonary disease

Publicado por: US Department of Veterans Affairs and US Department of Defense

Última publicação em: 2014

ACR appropriateness criteria: acute respiratory illness in immunocompetent patients

Publicado por: American College of Radiology

Última publicação em: 2013

Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease

Publicado por: American College of Physicians; American College of Chest Physicians; American Thoracic Society; European Respiratory Society

Última publicação em: 2011

América do Norte

Optimizing pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease - practical issues: a Canadian Thoracic Society clinical practice guideline

Publicado por: Canadian Thoracic Society

Última publicação em:
2010

Canadian Thoracic Society recommendations for management of chronic obstructive pulmonary disease: 2008 update - highlights for primary care

Publicado por: Canadian Thoracic Society

Última publicação em:
2008

Screening for chronic obstructive pulmonary disease: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement

Publicado por: US Preventive Services Task Force, Agency for Healthcare Research and Quality

Última publicação em:
2016

Pulmonary rehabilitation: joint ACCP/AACVPR evidence-based clinical practice guidelines

Publicado por: American College of Chest Physicians; American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation

Última publicação em:
2007

Nonpharmacologic airway clearance therapies: ACCP evidence-based clinical practice guidelines

Publicado por: American College of Chest Physicians

Última publicação em:
2006

Cough suppressant and pharmacologic protussive therapy: ACCP evidence-based clinical practice guidelines

Publicado por: American College of Chest Physicians

Última publicação em:
2006

Chronic cough due to chronic bronchitis: ACCP evidence-based clinical practice guidelines

Publicado por: American College of Chest Physicians

Última publicação em:
2006

Nursing care of dyspnea: the 6th vital sign in individuals with chronic obstructive pulmonary disease (COPD)

Publicado por: Registered Nurses Association of Ontario

Última publicação em:
2005

Artigos principais

- Cote CG, Dordelly LJ, Celli BR. Impact of COPD exacerbations on patient-centered outcomes. *Chest*. 2007;131:696-704. [Resumo](#)
- Woodhead M, Blasi F, Ewig S, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections - full version. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17(suppl 6):E1-E59. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. The Lung Health Study. *JAMA*. 1994;272:1497-1505. [Resumo](#)
- Hanania NA, Crater GD, Morris AN, et al. Benefits of adding fluticasone propionate/salmeterol to tiotropium in moderate to severe COPD. *Respir Med*. 2012;106:91-101. [Resumo](#)
- Vollenweider DJ, Jarrett H, Steurer-Stey CA, et al. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(12):CD010257. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188:e13-e64. [Resumo](#)
- Celli BR, MacNee W, Agusti A, et al; ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J*. 2004;23:932-946. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Tang CY, Blackstock FC, Clarence M, et al. Early rehabilitation exercise program for inpatients during an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2012;32:163-169. [Resumo](#)

Referências

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. November 2017 [internet publication] [Texto completo](#)
2. Bastin AJ, Starling L, Ahmed R, et al. High prevalence of undiagnosed and severe chronic obstructive pulmonary disease at first hospital admission with acute exacerbation. *Chron Respir Dis*. 2010;7:91-97. [Resumo](#)
3. Hanania NA, Marciniuk DD. A unified front against COPD: clinical practice guidelines from the American College of Physicians, the American College of Chest Physicians, the American Thoracic Society, and the European Respiratory Society. *Chest*. 2011;140:565-566. [Texto completo](#) [Resumo](#)
4. Jemal A, Ward E, Hao Y. Trends in the leading causes of death in the United States, 1970-2002. *JAMA*. 2005;294:1255-1259. [Texto completo](#) [Resumo](#)

5. Mannino DM, Buist AS. Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends. *Lancet*. 2007;370:765-773. [Resumo](#)
6. Mannino DM, Doherty DE, Sonia Buist A. Global Initiative on Obstructive Lung Disease (GOLD) classification of lung disease and mortality: findings from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Respir Med*. 2006;100:115-122. [Resumo](#)
7. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet*. 2007;370:741-750. [Resumo](#)
8. Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet*. 2005;366:1875-1881. [Resumo](#)
9. Soriano JB, Maier WC, Egger P, et al. Recent trends in physician diagnosed COPD in women and men in the UK. *Thorax*. 2000;55:789-794. [Texto completo](#) [Resumo](#)
10. de Torres JP, Casanova C, Hernandez C, et al. Gender and COPD in patients attending a pulmonary clinic. *Chest*. 2005;128:2012-2016. [Resumo](#)
11. Seemungal TA, Donaldson GC, Bhowmik A, et al. Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:1608-1613. [Resumo](#)
12. Seemungal TA, Donaldson GC, Paul EA, et al. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157:1418-1422. [Resumo](#)
13. Rodriguez-Roisin R. COPD exacerbations.5: management. *Thorax*. 2006;61:535-544. [Resumo](#)
14. O'Donnell DE, Parker CM. COPD exacerbations. 3: Pathophysiology. *Thorax*. 2006;61:354-361. [Resumo](#)
15. Barberà JA, Roca J, Ferrer A, et al. Mechanisms of worsening gas exchange during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 1997;10:1285-1291. [Texto completo](#) [Resumo](#)
16. Cote CG, Dordelly LJ, Celli BR. Impact of COPD exacerbations on patient-centered outcomes. *Chest*. 2007;131:696-704. [Resumo](#)
17. Spencer S, Jones PW; GLOBE Study Group. Time course of recovery of health status following an infective exacerbation of chronic bronchitis. *Thorax*. 2003;58:589-593. [Texto completo](#) [Resumo](#)
18. Xu W, Collet JP, Shapiro S, et al. Negative impacts of unreported COPD exacerbations on health-related quality of life at 1 year. *Eur Respir J*. 2010;35:1022-1030. [Resumo](#)
19. Rabe KF, Fabbri LM, Vogelmeier C, et al. Seasonal distribution of COPD exacerbations in the Prevention of Exacerbations with Tiotropium in COPD trial. *Chest*. 2013;143:711-719. [Resumo](#)
20. Sutherland ER, Cherniack RM. Management of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2004;350:2689-2697. [Resumo](#)

21. Ai-Ping C, Lee KH, Lim TK. In-hospital and 5-year mortality of patients treated in the ICU for acute exacerbation of COPD: a retrospective study. *Chest*. 2005;128:518-524. [Resumo](#)
22. Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A, et al. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2002;57:847-852. [Resumo](#)
23. Seneff MG, Wagner DP, Wagner RP, et al. Hospital and 1-year survival of patients admitted to intensive care units with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA*. 1995;274:1852-1857. [Resumo](#)
24. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Román Sánchez P, et al. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005;60:925-931. [Texto completo](#) [Resumo](#)
25. Zvezdin B, Milutinov S, Kojicic M, et al. A postmortem analysis of major causes of early death in patients hospitalized with COPD exacerbation. *Chest*. 2009;136:376-380. [Resumo](#)
26. Donaldson GC, Hurst JR, Smith CJ, et al. Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of COPD. *Chest*. 2010;137:1091-1097. [Resumo](#)
27. Lundback B, Lindberg A, Lindstrom M, et al. Not 15 but 50% of smokers develop COPD?--Report from the Obstructive Lung Disease in Northern Sweden Studies. *Respir Med*. 2003;97:115-122. [Resumo](#)
28. Sapey E, Stockley RA. COPD exacerbations.2: aetiology. *Thorax*. 2006;61:250-258. [Resumo](#)
29. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2004;350:2645-2653. [Texto completo](#) [Resumo](#)
30. Anzueto A. Primary care management of chronic obstructive pulmonary disease to reduce exacerbations and their consequences. *Am J Med Sci*. 2010;340:309-318. [Resumo](#)
31. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections - full version. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17(suppl 6):E1-E59. [Texto completo](#) [Resumo](#)
32. Lieberman D, Lieberman D, Ben-Yaakov M, et al. Infectious etiologies in acute exacerbation of COPD. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2001;40:95-102. [Resumo](#)
33. Greenberg SB, Allen M, Wilson J, et al. Respiratory viral infections in adults with and without chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:167-173. [Resumo](#)
34. Beckham JD, Cadena A, Lin J, et al. Respiratory viral infections in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Infect*. 2005;50:322-330. [Resumo](#)
35. Martinello RA, Esper F, Weibel C, et al. Human metapneumovirus and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *J Infect*. 2006;53:248-254. [Resumo](#)
36. Dennis RJ, Maldonado D, Norman S, et al. Woodsmoke exposure and risk for obstructive airways disease among women. *Chest*. 1996;109:115-119. [Resumo](#)

37. Sunyer J, Saez M, Murillo C, et al. Air pollution and emergency room admissions for chronic obstructive pulmonary disease: a 5-year study. *Am J Epidemiol.* 1993;137:701-705. [Resumo](#)
38. Jones JG, Minty BD, Lawler P, et al. Increased alveolar epithelial permeability in cigarette smokers. *Lancet.* 1980;1:66-68. [Resumo](#)
39. Sethi S, Murphy TF. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease in 2000: a state-of-the-art review. *Clin Microbiol Rev.* 2001;14:336-363. [Texto completo](#) [Resumo](#)
40. Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2000;343:269-280. [Resumo](#)
41. Stockley RA. Progression of chronic obstructive pulmonary disease: impact of inflammation, comorbidities and therapeutic intervention. *Curr Med Res Opin.* 2009;25:1235-1245. [Resumo](#)
42. Sethi S, Murphy TF. Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2008;359:2355-2365. [Resumo](#)
43. Barnes PJ. Mechanisms in COPD: differences from asthma. *Chest.* 2000;117(suppl 2):10S-14S. [Resumo](#)
44. Hogg JC. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet.* 2004;364:709-721. [Resumo](#)
45. Loughheed DM, Webb KA, O'Donnell DE. Breathlessness during induced lung hyperinflation in asthma: the role of the inspiratory threshold load. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152:911-920. [Resumo](#)
46. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:1256-1276. [Resumo](#)
47. Tashkin DP, Celli B, Decramer M, et al. Bronchodilator responsiveness in patients with COPD. *Eur Respir J.* 2008;31:742-750. [Texto completo](#) [Resumo](#)
48. Belman MJ, Botnick WC, Shin JW. Inhaled bronchodilators reduce dynamic hyperinflation during exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;153:967-975. [Resumo](#)
49. Celli B, ZuWallack R, Wang S, et al. Improvement in resting inspiratory capacity and hyperinflation with tiotropium in COPD patients with increased static lung volumes. *Chest.* 2003;124:1743-1748. [Resumo](#)
50. Papi A, Bellettato CM, Braccioni F, et al. Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173:1114-1121. [Resumo](#)
51. Wedzicha JA, Seemungal TA. COPD exacerbations: defining their cause and prevention. *Lancet.* 2007;370:786-796. [Resumo](#)
52. Hurst JR, Wedzicha JA. The biology of a chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. *Clin Chest Med.* 2007;28:525-536. [Resumo](#)

53. Giacomini M, DeJean D, Simeonov D, et al. Experiences of living and dying with COPD: a systematic review and synthesis of the qualitative empirical literature. *Ont Health Technol Assess Ser.* 2012;12:1-47. [Texto completo](#) [Resumo](#)
54. Burge S, Wedzicha JA. COPD exacerbations: definitions and classifications. *Eur Respir J Suppl.* 2003;41:46s-53s. [Resumo](#)
55. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2010;363:1128-1138. [Texto completo](#) [Resumo](#)
56. Niewoehner DE, Lokhnygina Y, Rice K, et al. Risk indexes for exacerbations and hospitalizations due to COPD. *Chest.* 2007;131:20-28. [Resumo](#)
57. Foreman MG, DeMeo DL, Hersh CP, et al. Clinical determinants of exacerbations in severe, early-onset COPD. *Eur Respir J.* 2007;30:1124-1130. [Resumo](#)
58. Soler N, Agusti C, Angrill J, et al. Bronchoscopic validation of the significance of sputum purulence in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2007;62:29-35. [Resumo](#)
59. Wilkinson TM, Hurst JR, Perera WR, et al. Effect of interactions between lower airway bacterial and rhinoviral infection in exacerbations of COPD. *Chest.* 2006;129:317-324. [Resumo](#)
60. Sethi S, Sethi R, Eschberger K, et al. Airway bacterial concentrations and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176:356-361. [Resumo](#)
61. Caramori G, Adcock IM, Papi A. Clinical definition of COPD exacerbations and classification of their severity. *South Med J.* 2009;102:277-282. [Resumo](#)
62. Sethi S, Evans N, Grant BJ, et al. New strains of bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2002;347:465-471. [Resumo](#)
63. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med.* 1987;106:196-204. [Resumo](#)
64. Puhan MA, Vollenweider D, Latshang T, et al. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: when are antibiotics indicated? A systematic review. *Respir Res.* 2007;8:30. [Texto completo](#) [Resumo](#)
65. Terada K, Muro S, Sato S, et al. Impact of gastro-oesophageal reflux disease symptoms on COPD exacerbation. *Thorax.* 2008;63:951-955. [Resumo](#)
66. Terada K, Muro S, Ohara T, et al. Abnormal swallowing reflex and COPD exacerbations. *Chest.* 2010;137:326-332. [Resumo](#)
67. Seemungal TA, Harper-Owen R, Bhowmik A, et al. Detection of rhinovirus in induced sputum at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2000;16:677-683. [Texto completo](#) [Resumo](#)
68. Falsey AR, Formica MA, Hennessey PA, et al. Detection of respiratory syncytial virus in adults with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173:639-643. [Resumo](#)

69. Hurst JR, Donaldson GC, Wilkinson TM, et al. Epidemiological relationships between the common cold and exacerbation frequency in COPD. *Eur Respir J*. 2005;26:846-852. [Texto completo](#) [Resumo](#)
70. Hogg JC. Role of latent viral infections in chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:S71-S75. [Resumo](#)
71. Anderson HR, Spix C, Medina S, et al. Air pollution and daily admissions for chronic obstructive pulmonary disease in 6 European cities: results from the APHEA project. *Eur Respir J*. 1997;10:1064-1071. [Resumo](#)
72. Yang CY, Chen CC, Chen CY, et al. Air pollution and hospital admissions for asthma in a subtropical city: Taipei, Taiwan. *J Toxicol Environ Health A*. 2007;70:111-117. [Resumo](#)
73. Pope CA, 3rd, Kanner RE. Acute effects of PM10 pollution on pulmonary function of smokers with mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis*. 1993;147:1336-1340. [Resumo](#)
74. Faustini A, Stafoggia M, Colais P, et al. Air pollution and multiple acute respiratory outcomes. *Eur Respir J*. 2013;42:304-313. [Texto completo](#) [Resumo](#)
75. Diederer BM, van der Valk PD, Kluytmans JA, et al. The role of atypical respiratory pathogens in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2007;30:240-244. [Resumo](#)
76. Blasi F, Damato S, Cosentini R, et al. Chlamydia pneumoniae and chronic bronchitis: association with severity and bacterial clearance following treatment. *Thorax*. 2002;57:672-676. [Resumo](#)
77. Seemungal TA, Wedzicha JA, MacCallum PK, et al. Chlamydia pneumoniae and COPD exacerbation. *Thorax*. 2002;57:1087-1088. [Resumo](#)
78. Donaldson GC, Seemungal T, Jeffries DJ, et al. Effect of temperature on lung function and symptoms in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 1999;13:844-849. [Resumo](#)
79. Chen CZ, Ou CY, Yu CH, et al. Comparison of global initiative for chronic obstructive pulmonary disease 2013 classification and body mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exacerbations index in predicting mortality and exacerbations in elderly adults with chronic obstructive pulmonary disease. *J Am Geriatr Soc*. 2015;63:244-250. [Resumo](#)
80. Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. The Lung Health Study. *JAMA*. 1994;272:1497-1505. [Resumo](#)
81. Thabane M; COPD Working Group. Smoking cessation for patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2012;12:1-50. [Texto completo](#) [Resumo](#)
82. Au DH, Bryson CL, Chien JW, et al. The effects of smoking cessation on the risk of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *J Gen Intern Med*. 2009;24:457-463. [Texto completo](#) [Resumo](#)

83. Criner GJ, Bourbeau J, Diekemper RL, et al. Prevention of acute exacerbations of COPD: American College of Chest Physicians and Canadian Thoracic Society Guideline. *Chest*. 2015;147:894-942. [Texto completo](#) [Resumo](#)
84. McCrory DC, Brown C, Gelfand SE, et al. Management of acute exacerbations of COPD: a summary and appraisal of published evidence. *Chest*. 2001;119:1190-1209. [Resumo](#)
85. Nichol KL, Baken L, Nelson A. Relation between influenza vaccination and outpatient visits, hospitalization, and mortality in elderly persons with chronic lung disease. *Ann Intern Med*. 1999;130:397-403. [Resumo](#)
86. Wongsurakiat P, Maranetra KN, Wasi C, et al. Acute respiratory illness in patients with COPD and the effectiveness of influenza vaccination: a randomized controlled study. *Chest*. 2004;125:2011-2020. [Resumo](#)
87. Sehatzadeh S. Influenza and pneumococcal vaccinations for patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): an evidence-based review. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2012;12:1-64. [Texto completo](#) [Resumo](#)
88. OHTAC COPD Collaborative. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) evidentiary framework. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2012;12:1-97. [Texto completo](#) [Resumo](#)
89. Alfageme I, Vazquez R, Reyes N, et al. Clinical efficacy of anti-pneumococcal vaccination in patients with COPD. *Thorax*. 2006;61:189-195. [Resumo](#)
90. Walters JA, Tang JN, Poole P, Wood-Baker R. Pneumococcal vaccines for preventing pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Jan 24;1:CD001390. [Texto completo](#) [Resumo](#)
91. Seemungal T, Harper-Owen R, Bhowmik A, et al. Respiratory viruses, symptoms, and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:1618-1623. [Resumo](#)
92. Rennard SI, Anderson W, ZuWallack R, et al. Use of a long-acting inhaled beta2-adrenergic agonist, salmeterol xinafoate, in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:1087-1092. [Resumo](#)
93. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2007;356:775-789. [Resumo](#)
94. Niewoehner DE, Rice K, Cote C, et al. Prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with tiotropium, a once-daily inhaled anticholinergic bronchodilator: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2005;143:317-326. [Resumo](#)
95. Mahler DA, Donohue JF, Barbee RA, et al. Efficacy of salmeterol xinafoate in the treatment of COPD. *Chest*. 1999;115:957-965. [Resumo](#)
96. Casaburi R, Mahler DA, Jones PW, et al. A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2002;19:217-224. [Texto completo](#) [Resumo](#)

97. Brusasco V, Hodder R, Miravittles M, et al. Health outcomes following treatment for six months with once daily tiotropium compared with twice daily salmeterol in patients with COPD. *Thorax*. 2003;58:399-404. [Texto completo](#) [Resumo](#)
98. Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2008;359:1543-1554. [Texto completo](#) [Resumo](#)
99. Tashkin DP. Preventing and managing exacerbations in COPD--critical appraisal of the role of tiotropium. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2010;5:41-53. [Texto completo](#) [Resumo](#)
100. Halpin D, Menjoge S, Viel K. Patient-level pooled analysis of the effect of tiotropium on COPD exacerbations and related hospitalisations. *Prim Care Respir J*. 2009;18:106-113. [Resumo](#)
101. Cooper CB, Anzueto A, Decramer M, et al. Tiotropium reduces risk of exacerbations irrespective of previous use of inhaled anticholinergics in placebo-controlled clinical trials. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2011;6:269-275. [Texto completo](#) [Resumo](#)
102. Morice AH, Celli B, Kesten S, et al. COPD in young patients: a pre-specified analysis of the four-year trial of tiotropium (UPLIFT). *Respir Med*. 2010;104:1659-1667. [Resumo](#)
103. Van den BA, Gailly J, Neyt M. Does tiotropium lower exacerbation and hospitalization frequency in COPD patients: results of a meta-analysis. *BMC Pulm Med*. 2010;10:50. [Texto completo](#) [Resumo](#)
104. Wang J, Nie B, Xiong W, et al. Effect of long-acting beta-agonists on the frequency of COPD exacerbations: a meta-analysis. *J Clin Pharm Ther*. 2012;37:204-211. [Resumo](#)
105. Yohannes AM, Willgoss TG, Vestbo J. Tiotropium for treatment of stable COPD: a meta-analysis of clinically relevant outcomes. *Resp Care*. 2011;56:477-487. [Texto completo](#) [Resumo](#)
106. Decramer ML, Hanania NA, Lötvall JO, et al. The safety of long-acting β_2 -agonists in the treatment of stable chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2013;8:53-64. [Texto completo](#) [Resumo](#)
107. Mahler DA, Buhl R, Lawrence D, et al. Efficacy and safety of indacaterol and tiotropium in COPD patients according to dyspnoea severity. *Pulm Pharmacol Ther*. 2013;26:348-355. [Resumo](#)
108. Kew KM, Mavergames C, Walters JA. Long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(10):CD010177. [Texto completo](#) [Resumo](#)
109. Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T, et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med*. 2011;364:1093-1103. [Resumo](#)
110. Vogelmeier C, Fabbri LM, Rabe KF, et al. Effect of tiotropium vs. salmeterol on exacerbations: GOLD II and maintenance therapy naïve patients. *Respir Med*. 2013;107:75-83. [Resumo](#)
111. Beasley R, Singh S, Loke YK, et al. Call for worldwide withdrawal of tiotropium Respimat mist inhaler. *BMJ*. 2012;345:e7390. [Resumo](#)

112. Dahl R, Chung KF, Buhl R, et al. Efficacy of a new once-daily long-acting inhaled beta2-agonist indacaterol versus twice-daily formoterol in COPD. *Thorax*. 2010;65:473-479. [Resumo](#)
113. Chapman KR, Rennard SI, Dogra A, et al. Long-term safety and efficacy of indacaterol, a long-acting beta2-agonist, in subjects with COPD: a randomized, placebo-controlled study. *Chest*. 2011;140:68-75. [Texto completo](#) [Resumo](#)
114. Donohue JF, Fogarty C, Lotvall J, et al. Once-daily bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease: indacaterol versus tiotropium. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182:155-162. [Texto completo](#) [Resumo](#)
115. van Noord JA, Smeets JJ, Drenth BM, et al. 24-hour bronchodilation following a single dose of the novel $\beta(2)$ -agonist olodaterol in COPD. *Pulm Pharmacol Ther*. 2011;24:666-672. [Resumo](#)
116. Jones PW, Rennard SI, Agusti A, et al. Efficacy and safety of once-daily aclidinium in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res*. 2011;12:55. [Texto completo](#) [Resumo](#)
117. Frampton JE. Aclidinium: in chronic obstructive pulmonary disease. *Drugs*. 2012;72:1999-2011. [Resumo](#)
118. Ni H, Soe Z, Moe S. Aclidinium bromide for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(9):CD010509. [Texto completo](#) [Resumo](#)
119. Wang J, Jin D, Zuo P, et al. Comparison of tiotropium plus formoterol to tiotropium alone in stable chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Respirology*. 2011;16:350-358. [Resumo](#)
120. Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. *Lancet Respir Med*. 2013;1:199-209. [Resumo](#)
121. National Horizon Scanning Centre. Umeclidinium and vilanterol for chronic obstructive pulmonary disease. February 2012. <http://www.hsc.nihr.ac.uk> (last accessed 28 December 2015). [Texto completo](#)
122. Bateman ED, Ferguson GT, Barnes N, et al. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. *Eur Respir J*. 2013;42:1484-1494. [Texto completo](#) [Resumo](#)
123. Donohue JF, Maleki-Yazdi MR, Kilbride S, et al. Efficacy and safety of once-daily umeclidinium/vilanterol 62.5/25 mcg in COPD. *Respir Med*. 2013;107:1538-1546. [Texto completo](#) [Resumo](#)
124. Burge PS, Calverley PM, Jones PW, et al. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ*. 2000;320:1297-1303. [Texto completo](#) [Resumo](#)
125. Lung Health Study Research Group. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2000;343:1902-1909. [Texto completo](#) [Resumo](#)

126. Aaron SD, Vandemheen KL, Fergusson D, et al. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2007;146:545-555. [Texto completo](#) [Resumo](#)
127. Alsaeedi A, Sin DD, McAlister FA. The effects of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Am J Med.* 2002;113:59-65. [Resumo](#)
128. Spencer S, Karner C, Cates CJ, et al. Inhaled corticosteroids versus long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(12):CD007033. [Texto completo](#) [Resumo](#)
129. Szafranski W, Cukier A, Ramirez A, et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2003;21:74-81. [Resumo](#)
130. Calverley PM, Boonsawat W, Cseke Z, et al. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2003;22:912-919. [Texto completo](#) [Resumo](#)
131. Ferguson GT, Anzueto A, Fei R, et al. Effect of fluticasone propionate/salmeterol (250/50 microg) or salmeterol (50 microg) on COPD exacerbations. *Respir Med.* 2008;102:1099-1108. [Resumo](#)
132. Celli BR, Thomas NE, Anderson JA, et al. Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease: results from the TORCH study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178:332-338. [Resumo](#)
133. Anzueto A, Ferguson GT, Feldman G, et al. Effect of fluticasone propionate/salmeterol (250/50) on COPD exacerbations and impact on patient outcomes. *COPD.* 2009;6:320-329. [Resumo](#)
134. Wouters EF, Postma DS, Fokkens B, et al. Withdrawal of fluticasone propionate from combined salmeterol/fluticasone treatment in patients with COPD causes immediate and sustained disease deterioration: a randomised controlled trial. *Thorax.* 2005;60:480-487. [Texto completo](#) [Resumo](#)
135. Magnussen H, Disse B, Rodriguez-Roisin R, et al. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. *N Engl J Med.* 2014;371:1285-1294. [Texto completo](#) [Resumo](#)
136. Welsh EJ, Cates CJ, Poole P. Combination inhaled steroid and long-acting beta2-agonist versus tiotropium for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 May 31; (5):CD007891. [Texto completo](#) [Resumo](#)
137. Crim C, Calverley PM, Anderson JA, et al. Pneumonia risk in COPD patients receiving inhaled corticosteroids alone or in combination: TORCH study results. *Eur Respir J.* 2009;34:641-647. [Texto completo](#) [Resumo](#)
138. Singh S, Loke YK. An overview of the benefits and drawbacks of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2010;5:189-195. [Texto completo](#) [Resumo](#)
139. Calverley PM, Stockley RA, Seemungal TA, et al. Reported pneumonia in patients with COPD: findings from the INSPIRE study. *Chest.* 2011;139:505-512. [Texto completo](#) [Resumo](#)

140. Kew KM, Seniukovich A. Inhaled steroids and risk of pneumonia for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(3):CD010115. [Texto completo](#) [Resumo](#)
141. Tashkin DP, Littner M, Andrews CP, et al. Concomitant treatment with nebulized formoterol and tiotropium in subjects with COPD: a placebo-controlled trial. *Respir Med.* 2008;102:479-487. [Resumo](#)
142. Tashkin DP, Rennard SI, Martin P, et al. Efficacy and safety of budesonide and formoterol in one pressurized metered-dose inhaler in patients with moderate to very severe chronic obstructive pulmonary disease: results of a 6-month randomized clinical trial. *Drugs.* 2008;68:1975-2000. [Resumo](#)
143. Wedzicha JA, Calverley PM, Seemungal TA, et al. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177:19-26. [Resumo](#)
144. Welte T, Miravittles M, Hernandez P, et al. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180:741-750. [Resumo](#)
145. Gaebel K, McIvor RA, Xie F, et al. Triple therapy for the management of COPD: a review. *COPD.* 2011;8:206-243. [Resumo](#)
146. Karner C, Cates CJ. The effect of adding inhaled corticosteroids to tiotropium and long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(9):CD009039. [Texto completo](#) [Resumo](#)
147. Rojas-Reyes MX, García Morales OM, Dennis RJ, Karner C. Combination inhaled steroid and long-acting beta₂-agonist in addition to tiotropium versus tiotropium or combination alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Jun 6;(6):CD008532. [Texto completo](#) [Resumo](#)
148. Baker WL, Baker EL, Coleman CI. Pharmacologic treatments for chronic obstructive pulmonary disease: a mixed-treatment comparison meta-analysis. *Pharmacotherapy.* 2009;29:891-905. [Resumo](#)
149. Rodrigo GJ, Castro-Rodriguez JA, Plaza V. Safety and efficacy of combined long-acting beta-agonists and inhaled corticosteroids vs long-acting beta-agonists monotherapy for stable COPD: a systematic review. *Chest.* 2009;136:1029-1038. [Resumo](#)
150. Hanania NA, Crater GD, Morris AN, et al. Benefits of adding fluticasone propionate/salmeterol to tiotropium in moderate to severe COPD. *Respir Med.* 2012;106:91-101. [Resumo](#)
151. Albert RK, Connett J, Bailey WC, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med.* 2011; 365: 689-698. [Resumo](#)
152. Simoons S, Laekeman G, Decramer M. Preventing COPD exacerbations with macrolides: a review and budget impact analysis. *Respir Med.* 2013;107:637-648. [Resumo](#)
153. Sethi S, Jones PW, Theron MS, et al. Pulsed moxifloxacin for the prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Respir Res.* 2010;11:10. [Texto completo](#) [Resumo](#)

154. Miravittles M, Marín A, Monsó E, et al. Efficacy of moxifloxacin in the treatment of bronchial colonisation in COPD. *Eur Respir J*. 2009;34:1066-1071. [Texto completo](#) [Resumo](#)
155. Rennard SI, Schachter N, Strek M, et al. Cilomilast for COPD: results of a 6-month, placebo-controlled study of a potent, selective inhibitor of phosphodiesterase 4. *Chest*. 2006;129:56-66. [Resumo](#)
156. Rabe KF, Bateman ED, O'Donnell D, et al. Roflumilast - an oral anti-inflammatory treatment for chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366:563-571. [Resumo](#)
157. Mortensen EM, Copeland LA, Pugh MJ, et al. Impact of statins and ACE inhibitors on mortality after COPD exacerbations. *Respir Res*. 2009;10:45. [Resumo](#)
158. Blamoun AI, Batty GN, DeBari VA, et al. Statins may reduce episodes of exacerbation and the requirement for intubation in patients with COPD: evidence from a retrospective cohort study. *Int J Clin Pract*. 2008;62:1373-1378. [Resumo](#)
159. Janda S, Park K, FitzGerald JM, et al. Statins in COPD: a systematic review. *Chest*. 2009;136:734-743. [Resumo](#)
160. Lee JS, Park DA, Hong Y, et al. Systematic review and meta-analysis of prophylactic antibiotics in COPD and/or chronic bronchitis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2013;17:153-162. [Resumo](#)
161. Han MK, Tayob N, Murray S, et al. Predictors of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation reduction in response to daily azithromycin therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189:1503-1508. [Texto completo](#) [Resumo](#)
162. Rennard S, Calverley PM, Goehring PMA, et al. Reduction of exacerbations by the PDE4 inhibitor roflumilast—the importance of defining different subsets of patients with COPD. *Respir Res*. 2011;12:18. [Texto completo](#) [Resumo](#)
163. Taegtmeyer AB, Leuppi JD, Kullak-Ublick GA. Roflumilast: a phosphodiesterase-4 inhibitor licensed for add-on therapy in severe COPD. *Swiss Med Wkly*. 2012;142:w13628. [Resumo](#)
164. Davies L, Calverley PM. The evidence for the use of oral mucolytic agents in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Br Med Bull*. 2010;93:217-227. [Texto completo](#) [Resumo](#)
165. Poole P, Chong J, Cates CJ. Mucolytic agents versus placebo for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(7):CD001287. [Texto completo](#) [Resumo](#)
166. Kueppers F. The role of augmentation therapy in alpha-1 antitrypsin deficiency. *Curr Med Res Opin*. 2011;27:579-588. [Resumo](#)
167. Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Cardiorespective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(4):CD003566. [Texto completo](#) [Resumo](#)
168. Rutten FH, Zuithoff NP, Hak E, et al. Beta-blockers may reduce mortality and risk of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med*. 2010;170:880-887. [Texto completo](#) [Resumo](#)

169. Foxwell AR, Cripps AW, Dear KB. Haemophilus influenzae oral whole cell vaccination for preventing acute exacerbations of chronic bronchitis. Cochrane Database Syst Rev. 2010;(10):CD001958. [Resumo](#)
170. Teo E, Lockhart K, Purchuri SN, et al. Haemophilus influenzae oral vaccination for preventing acute exacerbations of chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Jun 19;6:CD010010. [Texto completo](#) [Resumo](#)
171. Criner GJ, Connett JE, Aaron SD, et al. Simvastatin for the prevention of exacerbations in moderate-to-severe COPD. N Engl J Med. 2014;370:2201-2210. [Texto completo](#) [Resumo](#)
172. Rodriguez-Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. Chest. 2000;117(suppl 2):398S-401S. [Resumo](#)
173. Pauwels R, Calverley P, Buist AS, et al. COPD exacerbations: the importance of a standard definition. Respir Med. 2004;98:99-107. [Resumo](#)
174. Quon BS, Gan WQ, Sin DD, et al. Contemporary management of acute exacerbations of COPD: a systematic review and metaanalysis. Chest 2008;133:756-766. [Resumo](#)
175. Schuetz P, Wirz Y, Sager R, et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Oct 12;10:CD007498. [Texto completo](#) [Resumo](#)
176. Bestall JC, Paul EA, Garrod R, et al. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Thorax. 1999;54:581-586. [Resumo](#)
177. Stockley RA, O'Brien C, Pye A, et al. Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. Chest. 2000;117:1638-1645. [Resumo](#)
178. Gompertz S, O'Brien C, Bayley DL, et al. Changes in bronchial inflammation during acute exacerbations of chronic bronchitis. Eur Respir J. 2001;17:1112-1119. [Texto completo](#) [Resumo](#)
179. Huiart L, Ernst P, Suissa S. Cardiovascular morbidity and mortality in COPD. Chest. 2005;128:2640-2646. [Resumo](#)
180. Lim BL, Kelly AM. A meta-analysis on the utility of peripheral venous blood gas analyses in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in the emergency department. Eur J Emerg Med. 2010;17:246-248. [Resumo](#)
181. British Thoracic Society. BTS Guideline for oxygen use in healthcare and emergency settings. October 2017 [internet publication] [Texto completo](#) [Resumo](#)
182. Brekke PH, Omland T, Smith P, et al. Underdiagnosis of myocardial infarction in COPD - Cardiac Infarction Injury Score (CIIS) in patients hospitalised for COPD exacerbation. Respir Med. 2008;102:1243-1247. [Resumo](#)
183. Gelow JM, Fang JC. Update in the approach to and management of heart failure. South Med J. 2006;99:1346-1355. [Resumo](#)

184. Doust J, Lehman R, Glasziou P. The role of BNP testing in heart failure. *Am Fam Physician*. 2006;74:1893-1898. [Resumo](#)
185. Mueller C, Scholer A, Laule-Kilian K, et al. Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea. *N Engl J Med*. 2004 Feb 12;350(7):647-54. [Texto completo](#) [Resumo](#)
186. Dewan NA. COPD exacerbations: to X-ray or not to X-ray. *Chest*. 2002;122:1118-1121. [Resumo](#)
187. Emerman CL, Cydulka RK. Evaluation of high-yield criteria for chest radiography in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Emerg Med*. 1993;22:680-684 [Resumo](#)
188. Sherman S, Skoney JA, Ravikrishnan KP. Routine chest radiographs in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Diagnostic value. *Arch Intern Med*. 1989;149:2493-2496. [Resumo](#)
189. Lieberman D, Lieberman D, Gelfer Y, et al. Pneumonic vs nonpneumonic acute exacerbations of COPD. *Chest*. 2002;122:1264-1270. [Resumo](#)
190. Slater A, Goodwin M, Anderson KE, et al. COPD can mimic the appearance of pneumothorax on thoracic ultrasound. *Chest*. 2006;129:545-550. [Resumo](#)
191. Tillie-Leblond I, Marquette CH, Perez T, et al. Pulmonary embolism in patients with unexplained exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: prevalence and risk factors. *Ann Intern Med*. 2006 Mar 21;144(6):390-6. [Resumo](#)
192. Robinson TD, Freiberg DB, Regnis JA, et al. The role of hypoventilation and ventilation-perfusion redistribution in oxygen-induced hypercapnia during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:1524-1529. [Resumo](#)
193. Santos C, Ferrer M, Roca J, et al. Pulmonary gas exchange response to oxygen breathing in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:26-31. [Resumo](#)
194. Hanson CW, 3rd, Marshall BE, Frasch HF, et al. Causes of hypercarbia with oxygen therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Crit Care Med*. 1996;24:23-28. [Resumo](#)
195. Austin MA, Wills KE, Blizzard L, et al. Effect of high flow oxygen on mortality in chronic obstructive pulmonary disease patients in prehospital setting: randomised controlled trial. *BMJ*. 2010;341:c5462. [Texto completo](#) [Resumo](#)
196. Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH, et al. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group. *N Engl J Med*. 1999;340:1941-1947. [Resumo](#)
197. Walters JA, Tan DJ, White CJ, et al. Systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(9):CD001288. [Texto completo](#) [Resumo](#)
198. Walters JA, Walters EH, Wood-Baker R. Oral corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(3):CD005374. [Resumo](#)

199. de Jong YP, Uil SM, Grotjohan HP, et al. Oral or IV prednisolone in the treatment of COPD exacerbations: a randomized, controlled, double-blind study. *Chest*. 2007;132:1741-1747. [Resumo](#)
200. Walters JA, Tan DJ, White CJ, et al. Different durations of corticosteroid therapy for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(12):CD006897. [Texto completo](#) [Resumo](#)
201. Abroug F, Ouanes-Besbes L, Fkih-Hassen M, et al. Prednisone in COPD exacerbation requiring ventilatory support: an open-label randomised evaluation. *Eur Respir J*. 2014;43:717-724. [Resumo](#)
202. Gaudé GS, Nadagouda S. Nebulized corticosteroids in the management of acute exacerbation of COPD. *Lung India*. 2010;27:230-235. [Texto completo](#) [Resumo](#)
203. Ram FS. Use of theophylline in chronic obstructive pulmonary disease: examining the evidence. *Curr Opin Pulm Med*. 2006;12:132-139. [Resumo](#)
204. Zhou Y, Wang X, Zeng X, et al. Positive benefits of theophylline in a randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study of low-dose, slow-release theophylline in the treatment of COPD for 1 year. *Respirology*. 2006;11:603-610. [Resumo](#)
205. Barr RG, Rowe BH, Camargo CA, Jr. Methylxanthines for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2003;327:643. [Texto completo](#) [Resumo](#)
206. Osadnik CR, McDonald CF, Miller BR, et al. The effect of positive expiratory pressure (PEP) therapy on symptoms, quality of life and incidence of re-exacerbation in patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a multicentre, randomised controlled trial. *Thorax*. 2014;69:137-143. [Resumo](#)
207. Bach PB, Brown C, Gelfand SE, et al. Management of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a summary and appraisal of published evidence. *Ann Intern Med*. 2001;134:600-620. [Resumo](#)
208. Saint S, Bent S, Vittinghoff E, et al. Antibiotics in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. A meta-analysis. *JAMA*. 1995;273:957-960. [Resumo](#)
209. Llor C, Moragas A, Hernández S, et al. Efficacy of antibiotic therapy for acute exacerbations of mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186:716-723. [Texto completo](#) [Resumo](#)
210. Veterans Affairs/Department of Defense. VA/DoD clinical practice guideline: the management of chronic obstructive pulmonary disease. December 2014. <http://www.healthquality.va.gov/> (last accessed 28 December 2015). [Texto completo](#)
211. Vollenweider DJ, Jarrett H, Steurer-Stey CA, et al. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(12):CD010257. [Texto completo](#) [Resumo](#)

212. Wilson R, Allegra L, Huchon G, et al. Short-term and long-term outcomes of moxifloxacin compared to standard antibiotic treatment in acute exacerbations of chronic bronchitis. *Chest*. 2004;125:953-964. [Resumo](#)
213. Wilson R, Schentag JJ, Ball P, et al. A comparison of gemifloxacin and clarithromycin in acute exacerbations of chronic bronchitis and long-term clinical outcomes. *Clin Ther*. 2002;24:639-652. [Resumo](#)
214. Wilson R, Jones P, Schaberg T, et al. Antibiotic treatment and factors influencing short and long term outcomes of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Thorax*. 2006;61:337-342. [Resumo](#)
215. Grossman RF, Ambrusz ME, Fisher AC, et al. Levofloxacin 750 mg QD for five days versus amoxicillin/clavulanate 875 mg/125 mg BID for ten days for treatment of acute bacterial exacerbation of chronic bronchitis: a post hoc analysis of data from severely ill patients. *Clin Ther*. 2006;28:1175-1180. [Resumo](#)
216. Siempos II, Dimopoulos G, Korbila IP, et al. Macrolides, quinolones and amoxicillin/clavulanate for chronic bronchitis: a meta-analysis. *Eur Respir J*. 2007;29:1127-1137. [Resumo](#)
217. Dimopoulos G, Siempos II, Korbila IP, et al. Comparison of first-line with second-line antibiotics for acute exacerbations of chronic bronchitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Chest*. 2007;132:447-455. [Resumo](#)
218. Keenan SP, Kernerman PD, Cook DJ, et al. Effect of noninvasive positive pressure ventilation on mortality in patients admitted with acute respiratory failure: a meta-analysis. *Crit Care Med*. 1997;25:1685-1692. [Resumo](#)
219. Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 1995;333:817-822. [Resumo](#)
220. Kramer N, Meyer TJ, Meharg J, et al. Randomized, prospective trial of noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;151:1799-1806. [Resumo](#)
221. Osadnik CR, Tee VS, Carson-Chahhoud KV, et al. Non-invasive ventilation for the management of acute hypercapnic respiratory failure due to exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Jul 13;7:CD004104. [Texto completo](#) [Resumo](#)
222. Keenan SP, Sinuff T, Burns KE, et al. Clinical practice guidelines for the use of noninvasive positive-pressure ventilation and noninvasive continuous positive airway pressure in the acute care setting. *CMAJ*. 2011;183:E195-214. [Texto completo](#) [Resumo](#)
223. McCurdy BR. Noninvasive positive pressure ventilation for acute respiratory failure patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2012;12:1-102. [Texto completo](#) [Resumo](#)
224. Koh Y. Ventilatory management in patients with chronic airflow obstruction. *Crit Care Clin*. 2007;23:169-181. [Resumo](#)

225. Chandra D, Stamm JA, Taylor B, et al. Outcomes of noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in the United States, 1998-2008. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185:152-159. [Texto completo](#) [Resumo](#)
226. Breen D, Churches T, Hawker F, et al. Acute respiratory failure secondary to chronic obstructive pulmonary disease treated in the intensive care unit: a long term follow up study. *Thorax*. 2002;57:29-33. [Texto completo](#) [Resumo](#)
227. Udwadia ZF, Santis GK, Steven MH, et al. Nasal ventilation to facilitate weaning in patients with chronic respiratory insufficiency. *Thorax*. 1992;47:715-718. [Resumo](#)
228. Soar J, Nolan JP, Böttiger BW, et al; Adult advanced life support section collaborators. European Resuscitation Council Guidelines for resuscitation 2015: section 3. Adult advanced life support. *Resuscitation*. 2015 Oct;95:100-47. [Resumo](#)
229. Colquhoun MC, Handley AJ, Evans TR, eds. ABC of resuscitation. 5th ed. Wiley-Blackwell; 2004.
230. Soar J, Nolan JP, Böttiger BW, et al. European Resuscitation Council guidelines for resuscitation 2015: Section 3. Adult advanced life support. *Resuscitation*. 2015;95:100-147. [Resumo](#)
231. Rice KL, Dewan N, Bloomfield HE, et al. Disease management program for chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182:890-896. [Resumo](#)
232. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188:e13-e64. [Resumo](#)
233. British Thoracic Society. BTS guideline on pulmonary rehabilitation in adults. September 2013. <https://www.brit-thoracic.org.uk> (last accessed 28 December 2015). [Texto completo](#)
234. Zanotti E, Felicetti G, Maini M, et al. Peripheral muscle strength training in bed-bound patients with COPD receiving mechanical ventilation: effect of electrical stimulation. *Chest*. 2003;124:292-296. [Resumo](#)
235. Troosters T, Probst VS, Crul T, et al. Resistance training prevents deterioration in quadriceps muscle function during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181:1072-1077. [Resumo](#)
236. Reid WD, Yamabayashi C, Goodridge D, et al. Exercise prescription for hospitalized people with chronic obstructive pulmonary disease and comorbidities: a synthesis of systematic reviews. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2012;7:297-320. [Texto completo](#) [Resumo](#)
237. Man WD, Polkey MI, Donaldson N, et al. Community pulmonary rehabilitation after hospitalisation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: randomised controlled study. *BMJ*. 2004;329:1209. [Texto completo](#) [Resumo](#)
238. Seymour JM, Moore L, Jolley CJ, et al. Outpatient pulmonary rehabilitation following acute exacerbations of COPD. *Thorax*. 2010;65:423-428. [Resumo](#)

239. Marciniuk DD, Brooks D, Butcher S, et al. Canadian Thoracic Society COPD Committee Expert Working Group. Optimizing pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease practical issues: a Canadian Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Can Respir J*. 2010;17:159-168. [Resumo](#)
240. Clini EM, Crisafulli E, Costi S, et al. Effects of early inpatient rehabilitation after acute exacerbation of COPD. *Respir Med*. 2009;103:1526-1531. [Resumo](#)
241. Puhan MA, Gimeno-Santos E, Cates CJ, Troosters T. Pulmonary rehabilitation following exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Dec 8;12:CD005305. [Texto completo](#) [Resumo](#)
242. Puhan MA, Scharplatz M, Troosters T, et al. Respiratory rehabilitation after acute exacerbation of COPD may reduce risk for readmission and mortality--a systematic review. *Respir Res*. 2005;6:54. [Texto completo](#) [Resumo](#)
243. Greening NJ, Williams JE, Hussain SF, et al. An early rehabilitation intervention to enhance recovery during hospital admission for an exacerbation of chronic respiratory disease: randomised controlled trial. *BMJ*. 2014;349:g4315. [Texto completo](#) [Resumo](#)
244. Turner MO, Patel A, Ginsburg S, et al. Bronchodilator delivery in acute airflow obstruction. A meta-analysis. *Arch Intern Med*. 1997;157:1736-1744. [Resumo](#)
245. Stevenson NJ, Walker PP, Costello RW, et al. Lung mechanics and dyspnea during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172:1510-1516. [Resumo](#)
246. Holland A, Smith F, Penny K, et al. Metered dose inhalers versus nebulizers for aerosol bronchodilator delivery for adult patients receiving mechanical ventilation in critical care units. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(6):CD008863. [Texto completo](#) [Resumo](#)
247. Karpel JP, Pesin J, Greenberg D, et al. A comparison of the effects of ipratropium bromide and metaproterenol sulfate in acute exacerbations of COPD. *Chest*. 1990;98:835-839. [Resumo](#)
248. Celli BR, MacNee W, Agusti A, et al; ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J*. 2004;23:932-946. [Texto completo](#) [Resumo](#)
249. Emerman CL, Cydulka RK. Effect of different albuterol dosing regimens in the treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Emerg Med*. 1997;29:474-478. [Resumo](#)
250. Moayyedi P, Congleton J, Page RL, et al. Comparison of nebulised salbutamol and ipratropium bromide with salbutamol alone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1995;50:834-837. [Resumo](#)
251. Patrick DM, Dales RE, Stark RM, et al. Severe exacerbations of COPD and asthma: incremental benefit of adding ipratropium to usual therapy. *Chest*. 1990;98:295-297. [Resumo](#)

252. Leuppi JD, Schuetz P, Bingisser R, et al. Short-term vs conventional glucocorticoid therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: the REDUCE randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;309:2223-2231. [Texto completo](#) [Resumo](#)
253. Zheng J, Lin J, Zhou X, et al. Nebulized budesonide in the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD): a randomized, double blind, double dummy, parallel controlled, multicenter trial. *Chest*. 2011;140:526A. [Texto completo](#)
254. Alía I, de la Cal MA, Esteban A, et al. Efficacy of corticosteroid therapy in patients with an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease receiving ventilatory support. *Arch Intern Med*. 2011;171:1939-1946. [Texto completo](#) [Resumo](#)
255. Osadnik CR, McDonald CF, Jones AP, et al. Airway clearance techniques for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(3):CD008328. [Texto completo](#) [Resumo](#)
256. Hill K, Patman S, Brooks D. Effect of airway clearance techniques in patients experiencing an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Chron Respir Dis*. 2010;7:9-17. [Resumo](#)
257. Cross J, Elender F, Barton G, et al. A randomised controlled equivalence trial to determine the effectiveness and cost-utility of manual chest physiotherapy techniques in the management of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (MATREX). *Health Technol Assess*. 2010;14:1-147, iii-iv. [Resumo](#)
258. Tang CY, Taylor NF, Blackstock FC. Chest physiotherapy for patients admitted to hospital with an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a systematic review. *Physiotherapy*. 2010;96:1-13. [Resumo](#)
259. Agusti AG, Carrera M, Barbe F, et al. Oxygen therapy during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 1999;14:934-939. [Resumo](#)
260. Puhan MA, Vollenweider D, Steurer J, et al. Where is the supporting evidence for treating mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with antibiotics? A systematic review. *BMC Med*. 2008;6:28. [Texto completo](#) [Resumo](#)
261. El Moussaoui R, Roede BM, Speelman P, et al. Short-course antibiotic treatment in acute exacerbations of chronic bronchitis and COPD: a meta-analysis of double-blind studies. *Thorax*. 2008;63:415-422. [Texto completo](#) [Resumo](#)
262. Falagas ME, Avgeri SG, Matthaïou DK, et al. Short- versus long-duration antimicrobial treatment for exacerbations of chronic bronchitis: a meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2008;62:442-450. [Texto completo](#) [Resumo](#)
263. Barreiro TJ, Gemmel DJ. Noninvasive ventilation. *Crit Care Clin*. 2007;23:201-222. [Resumo](#)
264. Roberts CM, Brown JL, Reinhardt AK, et al. Non-invasive ventilation in chronic obstructive pulmonary disease: management of acute type 2 respiratory failure. *Clin Med*. 2008;8:517-521. [Resumo](#)

265. Smith TA, Davidson PM, Lam LT, et al. The use of non-invasive ventilation for the relief of dyspnoea in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease; a systematic review. *Respirology*. 2012;17:300-307. [Resumo](#)
266. Anton A, Guell R, Gomez J, et al. Predicting the result of noninvasive ventilation in severe acute exacerbations of patients with chronic airflow limitation. *Chest*. 2000;117:828-833. [Resumo](#)
267. Man WD, Soliman MG, Nikolettou D, et al. Non-volitional assessment of skeletal muscle strength in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2003;58:665-659. [Resumo](#)
268. Spruit MA, Gosselink R, Troosters T, et al. Muscle force during an acute exacerbation in hospitalised patients with COPD and its relationship with CXCL8 and IGF-I. *Thorax*. 2003;58:752-756. [Texto completo](#) [Resumo](#)
269. Maltais F, Bourbeau J, Shapiro S, et al. Effects of home-based pulmonary rehabilitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2008;149:869-878. [Resumo](#)
270. Langer D, Hendriks E, Burtin C, et al. A clinical practice guideline for physiotherapists treating patients with chronic obstructive pulmonary disease based on a systematic review of available evidence. *Clin Rehabil*. 2009;23:445-462. [Resumo](#)
271. Tang CY, Blackstock FC, Clarence M, et al. Early rehabilitation exercise program for inpatients during an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2012;32:163-169. [Resumo](#)
272. Bourbeau J, Julien M, Maltais F, Rouleau M, et al. Reduction of hospital utilization in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a disease-specific self-management intervention. *Arch Intern Med*. 2003;163:585-591. [Texto completo](#) [Resumo](#)
273. Casas A, Troosters T, Garcia-Aymerich J, et al. Integrated care prevents hospitalisations for exacerbations in COPD patients. *Eur Respir J*. 2006;28:123-130. [Texto completo](#) [Resumo](#)
274. Kuo CC, Lin CC, Lin SY, et al. Effects of self-regulation protocol on physiological and psychological measures in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Nurs*. 2013;22:2800-2811. [Resumo](#)
275. Fan VS, Gaziano M, Lew R, et al. A comprehensive care management program to prevent chronic obstructive pulmonary disease hospitalizations: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2012;156:673-683. [Resumo](#)
276. Jeppesen E, Brurberg KG, Vist GE, et al. Hospital at home for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(5):CD003573. [Texto completo](#) [Resumo](#)
277. McCurdy BR. Hospital-at-home programs for patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD): an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2012;12:1-65. [Texto completo](#) [Resumo](#)

278. Vitacca M, Bianchi L, Guerra A, et al. Tele-assistance in chronic respiratory failure patients: a randomised clinical trial. *Eur Respir J.* 2009;33:411-418. [Resumo](#)
279. Pinnock H, Hanley J, McCloughan L, et al. Effectiveness of telemonitoring integrated into existing clinical services on hospital admission for exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: researcher blind, multicentre, randomised controlled trial. *BMJ.* 2013;347:f6070. [Texto completo](#) [Resumo](#)
280. Patil SP, Krishnan JA, Lechtzin N, et al. In-hospital mortality following acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med.* 2003;163:1180-1186. [Texto completo](#) [Resumo](#)
281. Hoogendoorn M, Hoogenveen RT, Rutten-van Mölken MP, et al. Case fatality of COPD exacerbations: a meta-analysis and statistical modelling approach. *Eur Respir J.* 2011;37:508-515. [Texto completo](#) [Resumo](#)
282. Dewan NA, Rafique S, Kanwar B, et al. Acute exacerbation of COPD: factors associated with poor treatment outcome. *Chest.* 2000;117:662-671. [Resumo](#)
283. Gunen H, Hacievliyagil SS, Kosar F, et al. Factors affecting survival of hospitalised patients with COPD. *Eur Respir J.* 2005;26:234-241. [Texto completo](#) [Resumo](#)
284. Garcia-Aymerich J, Farrero E, Felez MA, et al. Risk factors of readmission to hospital for a COPD exacerbation: a prospective study. *Thorax.* 2003;58:100-105. [Texto completo](#) [Resumo](#)
285. Garcia-Aymerich J, Lange P, Benet M, et al. Regular physical activity reduces hospital admission and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a population based cohort study. *Thorax.* 2006;61:772-778. [Texto completo](#) [Resumo](#)
286. Piquet J, Chavaillon JM, David P, et al. High-risk patients following hospitalisation for an acute exacerbation of COPD. *Eur Respir J.* 2013;42:946-955. [Texto completo](#) [Resumo](#)
287. Singanayagam A, Schembri S, Chalmers JD. Predictors of mortality in hospitalized adults with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc.* 2013;10:81-89. [Texto completo](#) [Resumo](#)
288. Almagro P, Soriano JB, Cabrera FJ, et al. Short- and medium-term prognosis in patients hospitalized for COPD exacerbation: the CODEX index. *Chest.* 2014;145:972-980. [Texto completo](#) [Resumo](#)
289. Sharma G, Kuo YF, Freeman JL, et al. Outpatient follow-up visit and 30-day emergency department visit and readmission in patients hospitalized for chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med.* 2010;170:1664-1670. [Texto completo](#) [Resumo](#)
290. Jones PW, Lamarca R, Chuecos F, et al. Characterisation and impact of reported and unreported exacerbations: results from ATTAIN. *Eur Respir J.* 2014;44:1156-1165. [Texto completo](#) [Resumo](#)
291. Mularski RA, Reinke LF, Carrieri-Kohlman V, et al. An official American Thoracic Society workshop report: assessment and palliative management of dyspnea crisis. *Ann Am Thorac Soc.* 2013;10:S98-S106. [Texto completo](#) [Resumo](#)

292. Gross N, Levin D. Primary care of the patient with chronic obstructive pulmonary disease-part 2: pharmacologic treatment across all stages of disease. *Am J Med.* 2008;121(suppl 7):S13-S24. [Resumo](#)
293. Sorensen SV, Baker T, Fleurence R, et al. Cost and clinical consequence of antibiotic non-adherence in acute exacerbations of chronic bronchitis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2009;13:945-954. [Resumo](#)
294. Lodewijckx C, Sermeus W, Vanhaecht K, et al. Inhospital management of COPD exacerbations: a systematic review of the literature with regard to adherence to international guidelines. *J Eval Clin Pract.* 2009;15:1101-1110. [Resumo](#)
295. Pitta F, Troosters T, Probst VS, et al. Physical activity and hospitalization for exacerbation of COPD. *Chest.* 2006;129:536-544. [Resumo](#)
296. Garcia-Aymerich J, Lange P, Benet M, et al. Regular physical activity modifies smoking-related lung function decline and reduces risk of chronic obstructive pulmonary disease: a population-based cohort study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175:458-463. [Resumo](#)
297. Cindy Ng LW, Mackney J, Jenkins S, et al. Does exercise training change physical activity in people with COPD? A systematic review and meta-analysis. *Chron Respir Dis.* 2012;9:17-26. [Resumo](#)
298. COPD Working Group. Pulmonary rehabilitation for patients with chronic pulmonary disease (COPD): an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser.* 2012;12:1-75. [Texto completo](#) [Resumo](#)
299. Howcroft M, Walters EH, Wood-Baker R, Walters JA. Action plans with brief patient education for exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Dec 19;12:CD005074. [Texto completo](#) [Resumo](#)
300. Bucknall CE, Miller G, Lloyd SM, et al. Glasgow supported self-management trial (GSuST) for patients with moderate to severe COPD: randomised controlled trial. *BMJ.* 2012;344:e1060. [Texto completo](#) [Resumo](#)
301. Harrison SL, Janaudis-Ferreira T, Brooks D, et al. Self-management following an acute exacerbation of COPD: a systematic review. *Chest.* 2015;147:646-661. [Resumo](#)
302. McLean S, Nurmatov U, Liu JL, et al. Telehealthcare for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Jul 6;(7):CD007718. [Texto completo](#) [Resumo](#)
303. Franek J. Home telehealth for patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser.* 2012;12:1-58. [Texto completo](#) [Resumo](#)

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,000
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

Carolyn L. Rochester, MD

Associate Professor

Yale University School of Medicine, New Haven, VA Connecticut Healthcare System, West Haven, CT

DIVULGAÇÕES: CLR serves on the COPD scientific advisory board for GlaxoSmithKline Pharmaceuticals but has no competing interests pertaining to this publication.

Richard A. Martinello, MD

Associate Professor

Yale University School of Medicine, New Haven, Veterans Health Administration, Office of Public Health, West Haven, CT

DIVULGAÇÕES: RAM declares that he has no competing interests.

// Colegas revisores:

Sanjay Sethi, MD

Professor of Medicine

Division Chief, Pulmonary/Critical Care/Sleep Medicine, University at Buffalo, State University of New York, Section Chief, Pulmonary/Critical Care/Sleep Medicine, VA Western New York Healthcare System, Buffalo, NY

DIVULGAÇÕES: SS declares that he has no competing interests.

Francis Thien, MD, FRACP, FCCP

Professor

Box Hill Hospital and Monash University, Victoria, Australia

DIVULGAÇÕES: FT declares that he has no competing interests.