

Artigo original

DPOC - o impacto da oxigenioterapia domiciliar no tratamento.

COPD – the impact of home oxygen therapy on its treatment.

*Thiago Prudente Bartholo¹, Margareth Martins Gomes², Arnaldo José Noronha Filho³.***RESUMO**

Os autores apresentam uma revisão acerca das indicações e dos benefícios da oxigenioterapia domiciliar em portadores de DPOC com os comentários sobre a forma adequada de prescrever esta modalidade terapêutica.

Descritores: Oxigenioterapia domiciliar, DPOC, hipoxemia crônica.

ABSTRACT

The authors present a review of the indications and benefits of home oxygen therapy in COPD patients with comments on the proper way to prescribe this therapy.

Keywords: Home oxygen therapy, COPD, chronic hypoxemia.

INTRODUÇÃO

A doença pulmonar obstrutiva crônica é moléstia progressiva podendo, conforme a sua intensidade, atingir um grau de insuficiência respiratória crônica com hipoxemia e, muitas vezes, hipercapnia. Nessa situação, os pacientes apresentam importante comprometimento físico, psíquico e social, com deterioração da qualidade de vida. Outra característica desses pacientes, com este grau de disfunção, são as repetidas complicações, com numerosas internações hospitalares e conseqüente aumento do custo econômico para todo o sistema de saúde.

Apesar da terapia com oxigênio domiciliar existir há mais de meio século, só a partir dos anos 80 do século passado é que surgiram evidências de que a oxigenioterapia domiciliar prolongada (ODP) aumentava a expectativa de sobrevida e melhorava a qualidade de vida de pacientes portadores de DPOC com hipoxemia crônica.

A partir dessas evidências, milhares de pacientes portadores de DPOC, em todo o mundo, passaram a utilizar essa forma de terapia. Considerando-se estatísticas européias que mostraram uma prevalência de cerca de 40 pacientes/100.000 habitantes como usu-

ários de ODP, poder-se-ia supor que no Brasil haveria cerca de 75.000 pacientes nessa terapia. Sabemos, entretanto, que esta não é a nossa realidade. Podemos inferir, portanto, que uma grande quantidade de brasileiros apresenta graves complicações associadas à insuficiência respiratória crônica hipoxêmica inadequadamente tratada, resultando em consultas extras e freqüentes internações hospitalares, com custos de tratamento mais elevados.¹⁻⁵

Fisiopatologicamente a disfunção respiratória que leva à hipoxemia encontrada na DPOC deve-se a um conjunto de defeitos, onde sobressaem as alterações de ventilação/perfusão, a redução da difusão e a hipoventilação alveolar.

Oferecer uma fração inspiratória de oxigênio maior é a solução encontrada para sobrepujar esse conjunto de defeitos. Oferecer mais oxigênio pode se associar a lesões devidas a um aumento na produção de radicais oxidantes, fato já documentado no tratamento da insuficiência respiratória aguda, com altas frações de O₂ inspiradas. Mas a hipoxemia também pode aumentar a produção de radicais livres e a suplementação de O₂ em pacientes hipoxêmicos reduz o estresse oxidativo induzido pelo exercício.

1. Residente do Programa de Pneumologia e Tisiologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE), da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ).

2. Pneumologista da rede municipal do Rio de Janeiro. Pneumologista da rede estadual do Rio de Janeiro.

3. Professor da Disciplina de Pneumologia e Tisiologia da Faculdade de Ciências Médicas, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ). Chefe do Setor de Reabilitação Respiratória do Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE). Responsável pelo Ambulatório de Oxigenioterapia do HUPE.

Assim, o que se propõe com a ODP é uma oferta mínima, com fluxos que elevem a fração inspirada de O_2 para algo em torno de até 0,32 (32%), suficiente para estabilizar a saturação em níveis mais seguros melhorando a oferta tecidual de oxigênio, reduzindo a politemia secundária, aliviando o estresse miocárdico da hipoxemia, reduzindo arritmias cardíacas notadamente durante o sono, estabilizando, atenuando, ou até revertendo a progressão da hipertensão pulmonar.²⁻⁴

A suplementação de oxigênio diminui o trabalho ventilatório, melhora o metabolismo orgânico, as funções cardiovascular e muscular sistêmica, o desempenho em testes neuropsicológicos, a capacidade de realização das atividades da vida diária, associa-se à melhora do sono, ao aumento do peso corporal e à redução do número de internações.

A ODP é um procedimento terapêutico de alto custo. A seleção dos pacientes que dela vão se beneficiar tem que ser muito criteriosa. Devem-se obter evidências que orientem a sua prescrição, a qual deve sempre seguir as recomendações internacionais e também obrigatoriamente incluir a fonte de oxigênio a ser utilizada, o método de fornecimento, duração do uso e os fluxos em repouso, atividade física e sono.

A oxigenoterapia em pacientes normoxêmicos em repouso, mas que dessaturam durante o exercício e, provavelmente durante o sono, ainda é controversa.

A hipóxia crônica intermitente pode levar a várias situações fisiopatológicas de conseqüências clínicas importantes e um ótimo exemplo disso é o que ocorre na apneia obstrutiva do sono, mas qualquer outra doença que cause hipoxemia durante o exercício ou sono pode levar às mesmas alterações.

Estudos randomizados não conseguiram demonstrar benefícios para a qualidade de vida na oxigenoterapia portátil em pacientes com DPOC que não atendem os critérios internacionais de prescrição de ODP.

INDICAÇÕES DE OXIGENIOTERAPIA DOMICILIAR

A oxigenioterapia domiciliar prolongada corresponde a mais de trinta por cento dos custos no tratamento da doença pulmonar obstrutiva crônica. Desta forma, a seleção do paciente que irá fazer uso dessa terapia deve ser criteriosa.

A utilização desta forma de terapia foi motivada por dois trabalhos do início da década de 80 do século passado. O primeiro deles foi um estudo que avaliou o uso da terapia com oxigênio noturno. O estudo conhecido como NOTT (*Nocturnal Oxygen Therapy Trial*) publicado pelo *Annals of Internal Medicine*, em 1980, incluiu 203 pacientes de seis diferentes centros médicos.⁵ Para ser incluído no estudo, o paciente deveria apresentar uma $PaO_2 < 55\text{mmHg}$ após um período de estabilização da doença com terapia farmacológica otimizada e realizar exercícios físicos regulares. Os pacientes foram randomizados para receber oxigênio suplementar somente noturno (NOT) usando uma fonte de oxigênio estacio-

nária no primeiro grupo. O segundo grupo recebeu oxigênio de forma contínua (COT) usando, também, uma fonte de oxigênio portátil. Após análise dos resultados no período de 12, 24 e 36 meses, observou-se uma diferença significativa ($p < 0,01$) entre os grupos nestes três períodos a favor do grupo que utilizou oxigênio de forma contínua. Os dados apontaram uma melhora da sobrevida neste grupo quando comparado àquele que utilizou oxigênio apenas à noite.

O segundo trabalho que motivou a utilização da terapia de oxigênio domiciliar foi conduzido por investigadores ingleses e publicado no *Lancet*, em 1981.⁷ O estudo controlado, randomizado e multicêntrico incluiu 87 pacientes, todos com menos de 70 anos e história de bronquite crônica ou enfisema com obstrução de via aérea irreversível, hipoxemia arterial grave, retenção de dióxido de carbono e com insuficiência cardíaca. Os pacientes foram randomizados em dois grupos. O primeiro (grupo controle) não recebeu oxigenioterapia. O segundo grupo recebeu oxigenioterapia por pelo menos quinze horas por dia por cânula nasal com fluxo em média de dois litros por minuto. O estudo não mostrou diferenças significativas nos pacientes que vieram a falecer precocemente após o início do estudo. Entretanto, para os pacientes que apresentaram uma sobrevida maior o grupo que utilizou a oxigenioterapia domiciliar contínua apresentou uma melhora importante da sobrevida.

Após a publicação destes dois estudos diversos outros trabalhos demonstraram o benefício da oxigenioterapia domiciliar na sobrevida dos pacientes e também em diversos outros fatores como melhora da qualidade de vida verificada por instrumentos de questionário específicos, melhora da função neurológica e redução do número de hospitalizações.

Apesar destas evidências publicadas o mecanismo preciso relacionado a melhora da sobrevida nos pacientes que fazem uso de oxigenioterapia domiciliar por mais de quinze horas ainda não está estabelecido.

O documento GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*), publicado em 2008, é considerado referência mundial para o manejo da doença pulmonar obstrutiva crônica.⁸ Esta publicação define o manejo do paciente com DPOC conforme o estágio apresentado pelo paciente. Estes estágios são em número de cinco, divididos de 0 a IV, e se relacionam intimamente com a gravidade da doença. O principal parâmetro para definir em que estágio se encontra o paciente é o espirométrico, através da análise do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1). De acordo com as recomendações do GOLD os pacientes que devem ter o uso da oxigenioterapia domiciliar por mais de quinze horas por dia como uma terapia a ser considerada são aqueles que se encontram no estágio IV. Este estágio é o mais grave da doença e é definido por limitação grave ao fluxo aéreo ($VEF_1/CVF < 70\%$ e $VEF_1 < 30\%$ do predito) ou $VEF_1 < 50\%$ do predito com presença de insu-

ficiência respiratória crônica. Os pacientes que devem fazer uso da terapia de oxigênio domiciliar prolongada são aqueles que apresentam $\text{PaO}_2 < 55\text{mmHg}$ ou $\text{SaO}_2 < 88\%$ com ou sem hipercapnia. E ainda naqueles que apresentam PaO_2 entre 55mmHg e 60mmHg ou SaO_2 de 88% caso apresentem evidências de hipertensão arterial pulmonar, edema periférico sugestivo de insuficiência cardíaca congestiva ou policitemia (hematócrito $> 55\%$). A recomendação para uso de oxigenioterapia nestes pacientes tem qualidade de evidência moderada com grau de recomendação forte. Nestes pacientes o objetivo da oxigenioterapia é aumentar a PaO_2 para um nível basal de pelo menos 60mmHg em repouso ao nível do mar e/ou uma SaO_2 de pelo menos 90% . Estes níveis preservam as funções orgânicas vitais, garantindo uma adequada oferta de oxigênio.

É sempre importante lembrar que o paciente para receber uma prescrição contendo oxigenioterapia domiciliar contínua deve apresentar doença estável e com terapêutica farmacológica otimizada incluindo broncodilatadores e glicocorticóides. O paciente que recebe alta hospitalar por descompensação da doença de base com critérios para utilização de oxigenioterapia domiciliar deve repetir a gasometria arterial em noventa dias para confirmar se os critérios persistem. Estima-se que 25 a 50% das hipoxemias após alta hospitalar são transitórias revertendo após a estabilização completa do quadro.⁹⁻¹²

Além disso, como as indicações precisas se baseiam em critérios gasométricos relacionadas a PaO_2 , para se iniciar a oxigenioterapia domiciliar prolongada é necessário que tenhamos pelo menos duas gasometrias avaliadas com o paciente em ar ambiente no mínimo por vinte minutos antes da coleta. As gasometrias devem ter idealmente um intervalo de pelo menos três semanas. Desta forma todos os centros que acompanham pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica devem dispor de oxímetro de pulso e/ou aparelho de gasometria.

Como vimos, as indicações de oxigenioterapia domiciliar prolongada se baseiam principalmente nos pacientes que foram estudados pelos dois estudos de referência. Entretanto, o benefício ou não da oxigenioterapia domiciliar prolongada para outros grupos ainda não foi definida. Apesar de estudos comparativos não terem demonstrado valor no uso de oxigenioterapia domiciliar em quem apresenta hipoxemia leve a moderada ou dessaturação noturna algumas dúvidas ainda persistem sobre os benefícios potenciais desta terapia nestes e outros grupos. Nos pacientes que apresentam dessaturação apenas com exercício ou apenas durante a noite, a recomendação atual é a utilização específica da terapia com oxigênio apenas durante estas duas condições nestes pacientes. Alguns trabalhos demonstram uma melhora substancial na tolerância ao exercício, mesmo nos pacientes que não apresentam dessaturação de oxigênio com exercício após a utilização de suplementação de O_2 em programas de reabilitação pulmonar.¹³⁻¹⁶

Definido qual paciente iremos eleger para fazer uso da oxigenioterapia domiciliar, é importante salientar que o benefício é conseguido com uso por pelo menos quinze horas. Benefícios ainda maiores são conseguidos com a utilização por mais de vinte horas. Uma forma interessante de garantir que os pacientes irão utilizar o oxigênio durante todas essas pelo menos 15 horas por dia é a utilização de cilindros portáteis que acompanham o paciente caso ele tenha que sair de casa. Uma limitação deste método é a duração da suplementação de oxigênio pelo cilindro que pode acabar antes do paciente retornar a sua residência. O tempo de duração de cada cilindro dependerá obviamente do fluxo estabelecido. A ciência e conscientização do paciente em relação ao tempo de uso da oxigenioterapia são essenciais para o sucesso da terapia.¹⁷⁻¹⁹

Uma vez ciente do tempo necessário devemos determinar e prescrever o fluxo a ser utilizado pelo paciente. O fluxo ideal de oxigênio deve ser titulado individualmente. Essa titulação é feita com oximetria de pulso no dedo ou lóbulo da orelha adequando-se o fluxo de oxigênio até a obtenção de uma saturação de pulso maior ou igual a 90% (ideal entre $90-92\%$) ou PaO_2 entre 60mmHg e 65mmHg . O fluxo a ser prescrito é o menor fluxo de oxigênio necessário para obter os parâmetros descritos acima. Recomenda-se que a prescrição do fluxo a noite para dormir tenha um litro por minuto a mais do que aquele verificado como ideal em repouso. O fluxo em esforços deve ser titulado individualmente por simulação de atividades de vida diária ou por testes que avaliam o paciente em esforço como, por exemplo, o teste de caminhada de seis minutos ou o teste do degrau de cinco minutos. Uma outra forma de prescrever o fluxo a ser usado durante o exercício é adicionar um litro por minuto àquele verificado como ideal em repouso. Uma outra situação onde o fluxo deve ser aumentado é durante viagens aéreas. Os pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica pioram a hipoxemia durante o voo. Assim, o fluxo deve ser aumentado em dois litros por minuto.¹⁸⁻²⁰

É sempre importante termos em mente que o fluxo deverá ser o menor possível, dado que os pacientes com DPOC podem evoluir com supressão do *drive* respiratório e insuficiência respiratória, se forem fornecidos altos fluxos. Atualmente a hipótese mais aceita para a retenção de CO_2 e acidose respiratória associada a oxigenioterapia com altos fluxos é a de que a dilatação de vasos, antes constrictos pela hipóxia com aumento da perfusão de áreas mal ventiladas em detrimento da perfusão de áreas bem ventiladas, acabaria por agravar o desequilíbrio V/Q, com aumento do espaço morto e, conseqüentemente, da PaCO_2 .

Outro fato importante que devemos sempre salientar para estes pacientes que irão fazer uso de oxigenioterapia domiciliar é o risco de explosão e incêndio com o uso concomitante de cigarros. Estes pacientes que já

se encontram em fase avançada de doença e, por isso, tem indicação para uso de oxigenioterapia domiciliar, devem ser encorajados a parar de fumar desde a primeira consulta. Estima-se que pelo menos cinquenta por cento dos pacientes em uso de oxigenioterapia ainda persistem com hábito de fumar em algum grau. As recomendações para o abandono do tabagismo devem ser enfatizadas tanto pelo risco real existente quanto como uma nova oportunidade para abordar este paciente em relação a parar de fumar. O risco deve ser salientado também durante o preparo de alimentos. Em pacientes que cometem a imprudência de continuar fumando ou de utilizar seus dispositivos perto do fogão é fundamental orientá-los para que descontinuem a oxigenioterapia durante estas atividades.

Além de determinarmos o tempo e o fluxo a ser instituído, é importante orientarmos o paciente em relação aos sistemas ou fontes para fornecimento de O₂. Existem quatro sistemas ou fontes disponíveis, ditas estacionárias e portáteis: Cilindros de oxigênio, concentradores de oxigênio, oxigênio líquido e oxigênio gasoso portátil.

Os cilindros de oxigênio (Figura 1) constituem o método mais caro e que costuma causar grande preocupação aos pacientes e familiares, pois os cilindros são pesados, se esvaziam rapidamente e necessitam constantemente ser substituídos por outros, cheios. Ao preço do gás soma-se aqui toda a estratégia dos pedidos, transporte e entrega do oxigênio até a residência do paciente e as dificuldades e custo elevado destes procedimentos.



Figura 1

Os concentradores de oxigênio (Figura 2) são equipamentos que separam o oxigênio do nitrogênio no ar ambiente, concentrando-o e fornecendo fluxos de O₂ de 0,5 (meio) a cinco, sete ou até 10 litros por minuto. São relativamente leves e possuem rodas nas bases, mas precisam ser conectados à energia elétrica. Apesar do gasto extra com energia (cerca de 270 a 400 W/hora/mês, dependendo do equipamento), ainda assim a oxigenioterapia contínua com os concentradores resulta em custo total bem menor do que aquela utilizando os cilindros de oxigênio, apresentando desta forma melhor relação custo-benefício para o paciente no domicílio.



Figura 2

O oxigênio líquido é leve (Figura 3), sendo possível estocá-lo no domicílio em recipientes ou matrizes criogênicas. A fonte de oxigênio líquido estacionária também possui uma mochila extra ou bolsa portátil que é segura e fácil de ser manuseada (Figuras 3 e 4). O oxigênio líquido ao sair da matriz, imediatamente se transforma em gasoso sendo facilmente armazenado na mochila portátil (1L de oxigênio líquido se transforma em 860L de gasoso, nas CNTP). Esta bolsa tem autonomia aproximada de sete horas quando se utiliza um fluxo de oxigênio de dois litros por minuto e permite maior mobilidade ao paciente. O seu custo é mais barato do que o custo dos cilindros, aproximadamente menos da metade para o consumidor individual.

O oxigênio gasoso portátil (Figura 5) é um pequeno cilindro de alumínio com oxigênio gasoso sob pressão, para permitir que o paciente se desloque fora

do domicílio. O custo vai depender da dose necessária e individualizada para cada paciente, e do tempo que ele vai precisar ficar longe de uma fonte estacionária de oxigênio. Como dissemos esse dispositivo irá durar de acordo com o fluxo instituído. Estima-se que um cilindro portátil dure sete horas e quarenta minutos com fluxo de 1 litro por minuto, três horas e cinquenta minutos com fluxo de dois litros por minuto, uma hora e cinquenta minutos com fluxo de quatro litros por minuto e cinquenta e sete minutos com fluxo de seis litros por minuto.



Figura 3

O principal método para utilização da oxigenioterapia é a cânula nasal (Figura 6) que termina em duas pequenas hastes introduzidas no vestibulo das narinas e é muito mais confortável para o paciente do que os cateteres longos (nasofaríngeos). Atualmente existem válvulas poupadoras de oxigênio (Figura 5) nas quais o oxigênio é liberado somente durante a fase inspiratória. As válvulas poupadoras ou conservadoras de oxigênio são ideais para serem usadas acopladas as fontes portáteis de oxigênio, pois ao conservar oxigênio elas dão maior autonomia ao paciente. Todas as fontes de oxigênio devem ser testadas individualmente nos pacientes, principalmente quando prescrevemos uma válvula poupadora de O_2 . Por exemplo, pacientes com doença extremamente grave que apresentam dispnéia importante e não mantêm um sincronismo respiratório adequado durante os esforços geralmente não se adaptam a válvula poupadora.



Figura 4



Figura 5

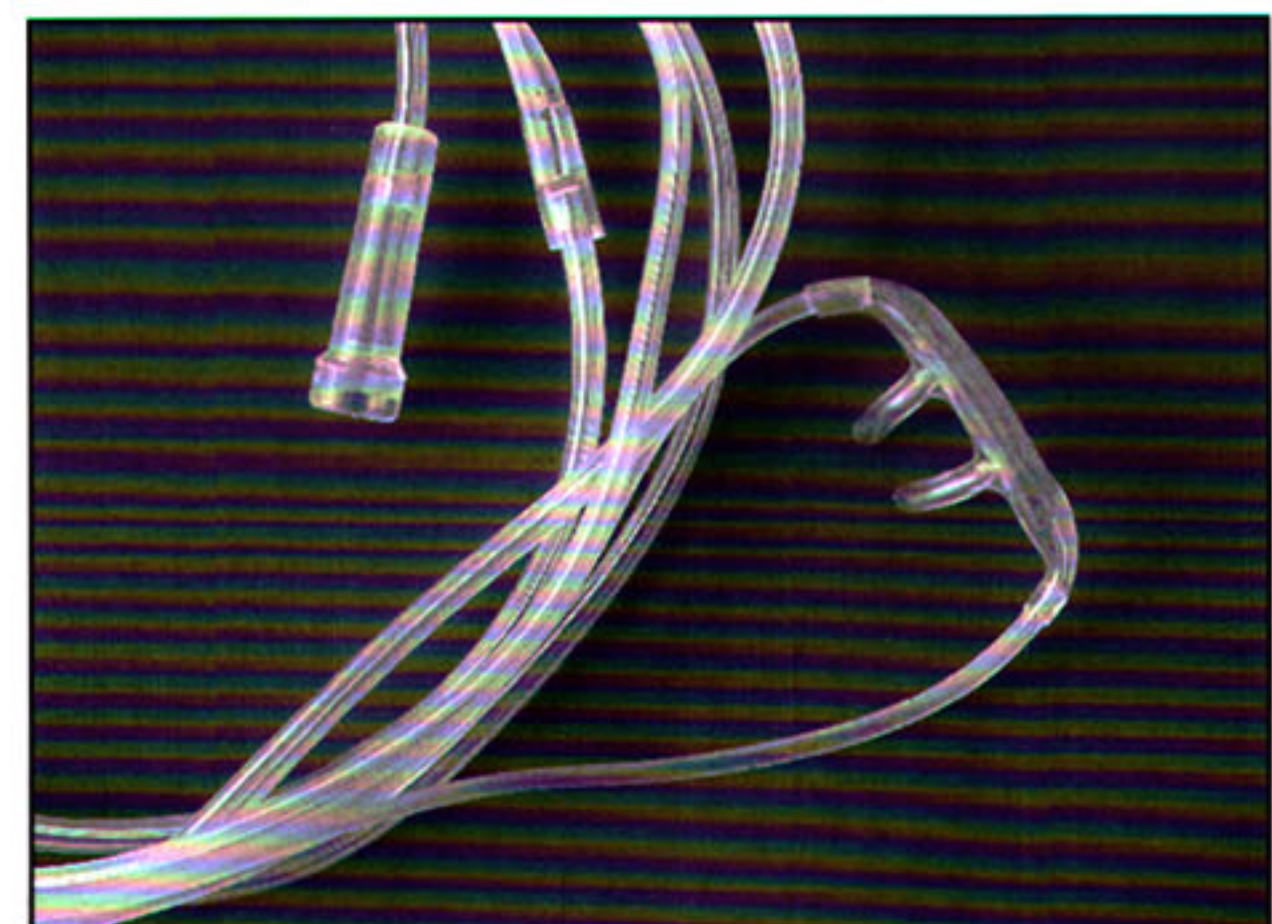


Figura 6

Um outro método de conservação de oxigênio é o cateter trans-traqueal, que é instalado na traquéia através de punção percutânea para uso crônico de oxigênio. Este método otimiza o uso de oxigênio vinte e quatro horas por dia usando um fluxo menor do que o utilizado com cateter nasal e possui um efeito cosmético, pois pode ser encoberto pela roupa. Pode-se optar por usar este cateter em pacientes hipoxêmicos que possuam pouco componente secretor, pois a principal complicação descrita é sua obstrução por rolha de secreção.

Não existem evidências científicas que indiquem a necessidade de umidificação em sistemas que empregam cateteres nasais e fluxos inferiores a cinco litros por minuto.

IMPLICAÇÕES PROGNÓSTICAS DA OXIGENIOTERAPIA DOMICILIAR PROLONGADA

O uso de oxigenioterapia domiciliar prolongada é uma das poucas terapias que mudam prognóstico nos

pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica. Além desta apenas a cessação do tabagismo e a cirurgia redutora de volume em pacientes criteriosamente selecionados mudou prognóstico nesta doença.

Os pacientes em uso de oxigenioterapia devem ter, no mínimo, uma consulta semestral para acompanhamento e nesta deve ser sempre verificada a oximetria de pulso.

À luz do conhecimento atual sabemos que o uso da oxigenioterapia apresenta benefícios em pacientes selecionados. Estes são pacientes graves já preenchendo, por exemplo, o critério de estágio IV na classificação estabelecida pelo GOLD.⁸ Nestes pacientes o uso de oxigenioterapia por pelo menos quinze horas diárias apresenta impacto positivo com benefícios na hemodinâmica pulmonar, parâmetros hematológicos, capacidade de exercício, mecanismo pulmonar e estado mental.

REFERÊNCIAS

1. Barnes PJ. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *NEJM* 2000;343:269-80.
2. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: National clinical guideline on management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. *Thorax* 2004;59(suppl 1).
3. Clini EM, Ambrosino N. Nonpharmacological treatment and relief of symptoms in COPD. *Eur Respir J* 2008;32(1):218-28.
4. Ferreira CAS, Stelmach R, Feltrin MIZ, Jacob Filho W, Chiba T, Cukier A. Evaluation of health-related quality of life in low-income patients with COPD receiving long-term oxygen therapy. *Chest* 2003;123:136-41.
5. Viegas CAA, Adde FV, Paschoal IA, Godoy I, Machado MCLO. I Consenso Brasileiro de Oxigenoterapia Domiciliar Prolongada / SBPT. *J Pneumol* 2000;26:341-50.
6. Wise RA. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Clinical Course and Management. In: Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders. 4th ed. McGraw Hill 2008. p.729-746.
7. Report of the Medical Research Council Working Party. Long-term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. *Lancet* 1981;1:681-6.
8. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. GOLD 2008. www.gold.com.
9. Horsley L. ACP Guideline recommends diagnosis and management strategies for COPD. *Am Fam Phys* 2008;78:401-2.
10. Hanania NA, Sharafkhaneh A. *Clin Chest Med* 2007;28:589-607.
11. Machado MCLO. Oxigenioterapia Domiciliar Prolongada. SBPT 2008. www.sbpt.org.br.
12. Nazir SA, Al Hamed MM, Erbland ML. Chronic Obstructive Pulmonary Disease in the older patient. *Clin Chest Med* 2007;28:703-15.
13. O'Reilly P, Bailey W. Long-term continuous oxygen treatment in chronic obstructive pulmonary disease: proper use, benefits and unresolved issues. *Cur Opin Pulm Med* 2007;13:120-4.
14. Prabhakar NR, Douglas Fields R, Baker T, Fletcher EC. Intermittent hypoxia: cell to system. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2001;281:524-8.
15. Smith L. ACCP and AACVPR release evidence based guidelines on pulmonary reahabilitation. *Am Fam Phys* 2008;77:243-6.
16. Sutherland ER, Cherniack RM. Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *NEJM* 2004;350:2689-97.
17. Tanni SE, Vale SA, Lopes PS, Guiotoko MM, Godoy I, Godoy I. Influence of the oxygen delivery system on the quality of life of patients with chronic hypoxemia. *J Bras Pneumol* 2007;33(2):161-7.
18. Van Helvoort HAC, Heijdra YF, Heunks LMA, Meijer PLM, Ruit-enbeek W, Thijs HMH, et al. Supplemental oxygen prevents exercise-induced oxidative stress in muscle-wasted patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;173:1122-9.
19. Wise RA. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Clinical Course and Management. In: Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders. 4th ed. McGraw Hill 2008. p.729-746.
20. Wise RA, Tashkin DP. Optimizing treatment of chronic obstructive pulmonary disease: An assessment of current therapies. *Am J Med* 2007;120:S4-S13.