

Artigo

DPOC na Terapia Intensiva - O que há de novo?

Nadja Polisseni Graça¹

Resumo

A exacerbação da doença pulmonária obstrutiva crônica é causa frequente de admissão na UTI e de necessidade de ventilação mecânica. Recomenda-se o uso de broncodilatadores, corticoesteróide, antibióticos e oxigênio suplementar precocemente. Caso seja indicado, o suporte ventilatório de eleição é a ventilação não invasiva (VNI) que diminui taxa de intubação endotraqueal em até 50% e melhora a sobrevida. A estratégia ventilatória deve priorizar a reversão da hiperinsuflação dinâmica, mecanismo fisiopatológico característico da exacerbação e evitar injúria pulmonar induzida pela ventilação mecânica (VILI). Para o desmame ventilatório deve-se proceder a uma abordagem global, identificando e tratando as patologias associadas mais comuns, e se necessário, nos pacientes hipercápnico utilizar a VNI precoce imediatamente após a extubação.

Descritores: Doença pulmonar obstrutiva crônica; insuficiência respiratória; unidades de terapia intensiva; ventilação mecânica

Abstract

The exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease is a common cause of ICU admission and mechanical ventilation. It is recommend the use of bronchodilators, corticosteroids, antibiotics and supplemental oxygen early. If indicated, the ventilatory support of choice is non invasive ventilation (NIV) which decreases endotracheal intubation rate by 50% and improves survival . The ventilatory strategy should prioritize the reversal of dynamic hyperinflation, a characteristic pathophysiological mechanism of exacerbation and prevent ventilator induced lung injury (VILI). Weaning must undertake a global approach, identifying and treating the most common comorbidities . NIV immediately after extubation in hypercapnic patients can be appropriated and increase the success of weaning rate.

Key words: Chronic obstructive pulmonary disease; respiratory failure; intensive care units; mechanical ventilation

1. Mestre em Peumologia pela UFRJ - Médica do Setor de Reabilitação pulmonar do Serviço de Pneumologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto / Universidade do Estado do Rio de Janeiro - Médica do Instituto de Doenças do Tórax / Universidade Federal do Rio de Janeiro

Endereço para correspondência: Boulevard 28 de setembro, 77, 2º andar. Vila Isabel. Rio de Janeiro, RJ. Brasil

Email: nadjapolisseni@gmail.com

Introdução

A história natural da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) caracteriza-se por piora funcional e clínica progressiva e/ou exacerbações agudas frequentes que podem levar à falência respiratória com necessidade de internação em UTI e suporte ventilatório invasivo ou não invasivo. A mortalidade intra-hospitalar dos pacientes admitidos por exacerbação hipercápnica com acidose é de aproximadamente 10% e após um ano de alta hospitalar, a mortalidade chega a 40%, para aqueles que necessitaram de assistência ventilatória mecânica, além do importante comprometimento da qualidade de vida.^(1,2) Prevenção, identificação precoce e pronto tratamento da exacerbação são fundamentais para desfecho clínico satisfatório.^(3,4)

Exacerbação da DPOC

A exacerbação da DPOC é um evento agudo caracterizado por piora dos sintomas respiratórios basais e que leva à mudança na medicação. O diagnóstico é clínico e deve incluir dois dos três sintomas abaixo⁽⁴⁾:

- Alteração da purulência do escarro
- Aumento do volume do escarro
- Piora da dispneia

A causa mais comum de exacerbação da DPOC é a infecção respiratória, viral ou bacteriana. No entanto, diferentes mecanismos podem se sobrepuser no mesmo paciente. Condições que podem mimetizar e/ou agravar a exacerbação devem ser descartadas e tratadas e incluem: interrupção da terapia de manutenção, pneumonia, pneumotórax, embolia pulmonar, insuficiência cardíaca congestiva, arritmia cardíaca e derrame pleural, entre outras. Quando o paciente chega à emergência com quadro de descompensação da DPOC, a primeira conduta é oferecer oxigenioterapia e avaliar se a exacerbação é ameaçadora à vida (Tabela 1). Caso sim, esse paciente deve ser encaminhado à UTI.

Tabela 1. Sinais de Gravidade

<ul style="list-style-type: none"> ➤ Uso de musculatura acessória ➤ Movimento paradoxal da parede torácica ➤ Piora ou aparecimento de cianose ➤ Edema periférico ➤ Instabilidade hemodinâmica ➤ Rebaixamento do nível de consciência
--

Fisiopatologia

O agravamento da hiperinsuflação pulmonar dinâmica, com aprisionamento aéreo, consiste no principal fenômeno fisiopatológico na exacerbação da DPOC. O aumento na resistência das vias aéreas (causada por inflamação, hipersecreção brônquica e broncoespasmo) acompanhado de redução da retração elástica pulmonar leva a limitação ao fluxo expiratório. Ocorre um prolongamento da constante de tempo expiratória ao mesmo

tempo em que se eleva a frequência respiratória como resposta ao aumento da demanda ventilatória, encurtando-se o tempo para expiração. Haverá o aparecimento de pressão expiratória positiva final intrínseca (PEEPi), impondo uma carga adicional de trabalho à musculatura inspiratória e disfunção muscular que poderá levar à fadiga.⁽⁵⁾ O paciente pode adquirir um padrão de respiração rápida e superficial, devido à estimulação dos centros respiratórios, na tentativa de manter ventilação alveolar adequada. A despeito disso e do aumento da pressão negativa intratorácica a retenção de CO₂ e a acidemia podem ocorrer. Somando-se a isso, a hiperinsuflação pulmonar modifica a conformação geométrica das fibras musculares diafragmáticas reduzindo sua capacidade de gerar tensão e comprometendo o desempenho muscular respiratório global. O pH arterial reflete a piora aguda da ventilação alveolar e a despeito do nível de retenção de CO₂ prévio representa o melhor marcador de gravidade de insuficiência respiratória nesses pacientes.⁽⁶⁾

Manejo da exacerbação na UTI

Os pacientes com sinais de gravidade devem ser encaminhados para a UTI. A primeira abordagem geral já deve ter sido realizada na emergência. (Tabela 2) Otimização da medicação broncodilatadora, corticosteroide, identificação e tratamento da causa da exacerbação, além do suporte de oxigênio suplementar podem ser suficientes para estabilizar o paciente. Uma vez persistindo o desconforto ventilatório e sinais de insuficiência respiratória: hipoventilação alveolar e acidemia (pH < 7,34 com PaCO₂ > 45 mmHg) e/ou hipoxemia grave não corrigida pela oferta de oxigênio suplementar (PaO₂ < 60-65 mmHg com SatO₂ < 90%) a ventilação invasiva ou não invasiva deve ser consideradas.

Tabela 2: Manejo da Exacerbação grave da DPOC

<ul style="list-style-type: none"> ➤ Identificar gravidade dos sintomas, gasometria arterial, Rx de tórax ➤ Oxigênio Suplementar – Gasometria arterial seriada ➤ Broncodilatador – Aumentar a dose e/ou frequência do B2 de curta duração e anticolinérgicos. Usar espaçador ou nebulizador ➤ Adicionar corticoesteróide oral ou venoso ➤ Considerar antibióticos (oral ou venoso) quando houver sinais de infecção bacteriana

Suporte Ventilatório

Acidose respiratória (pH < 7.35 e pCO₂ > 45 mmHg), hipoxemia refratária, não corrigida pela oferta de oxigênio suplementar (pO₂ < 60 mmHg e SatO₂ < 88%) e alterações clínicas como dispneia grave com esforço ventilatório evidente, uso de musculatura acessória, movimento paradoxal do abdome e retração intercostal são indicativos da necessidade de suporte ventilatório. Enquanto o tratamento medicamentoso trabalha para melhorar a função pulmonar e reverter a causa da exacerbação da

DPOC, o suporte ventilatório reduz de imediato a carga e o trabalho dos músculos respiratórios, aliviando a dispneia, reduzindo a frequência respiratória e melhorando oxigenação arterial, pCO_2 e pH.^(7,8)

Ventilação não invasiva

A VNI é o suporte ventilatório de escolha na exacerbação aguda da DPOC desde que não haja contra-indicação (Tabela 3). Pode ser aplicada precocemente na insuficiência respiratória mesmo fora da UTI. A VNI melhora troca gasosa e o esforço ventilatório, previne intubação endotraqueal, reduz a taxa de complicação e reduz mortalidade em pacientes com insuficiência respiratória hipercápnica.⁽⁹⁾ A redução de complicações relacionadas à intubação endotraqueal e ao desmame da ventilação mecânica invasiva são os principais fatores que afetam a mortalidade.⁽¹⁰⁾ Nos pacientes com insuficiência respiratória grave com $pH < 7,25$, sub-grupo com maior risco de falha, um "trial" de VNI deve ser considerado se a intubação endotraqueal não for estritamente necessária para proteção de via aérea, perda de consciência ou "gasping".⁽¹¹⁾ A falha da VNI ocorre frequentemente na primeira hora da ventilação e é mais comum nos pacientes com acidose grave, rebaixamento do nível de consciência, presença de comorbidades e ausência de melhora da troca gasosa após uma a duas horas de VNI.⁽¹¹⁾ Aspectos técnicos e vigilância do paciente com acompanhamento seriado da resposta clínica e de troca gasosa são fundamentais para o sucesso da estratégia. A escolha adequada da interface é crucial. Diversas máscaras de diversos tamanhos e modelos estão disponíveis no mercado. Deve-se escolher a que melhor se adapte e determine menor escape de ar e maior conforto ao paciente. Há relatos de melhor tolerância a máscara orofacial em relação à nasofacial, sem, no entanto, promover um melhor desfecho.⁽¹²⁾ A presença de escape aéreo é quase uma constante na VNI e pode afetar a oferta de O_2 , a umidificação do ar e o disparo do ventilador, levando à assincronia ventilatória, desconforto e falha da VNI. A escolha de ventiladores com função VNI pode compensar esse escape levando ao melhor acopla-

mento paciente X ventilador.⁽¹³⁾ O modo ventilatório de escolha é ventilação por pressão de suporte (PSV), ou modo "bilevel positive air pressure". Há estudos utilizando a ventilação assistida proporcional (PAV) com bons resultados: melhorou troca gasosa e reduziu esforço ventilatório sem, no entanto, se mostrar superior a PSV.⁽¹⁴⁾

Ventilação mecânica

Em situações de impossibilidade de VNI, a intubação endotraqueal seguida de ventilação mecânica deve ser iniciada. Para uma ventilação ideal é necessário monitorar a mecânica ventilatória para ajuste adequado dos parâmetros, além de iniciar/manter tratamento específico e precoce com broncodilatadores inalatórios, corticosteroide e antibióticos em casos selecionados. Ao se ventilar um paciente com DPOC, alguns objetivos devem ser alcançados:

- Redução da hiperinsuflação dinâmica e aprisionamento aéreo: Além do tratamento farmacológico apropriado para redução da resistência pulmonar o ajuste adequado do ventilador é fundamental: aumento do tempo expiratório, PEEP próxima ao valor da PEEP intrínseca e fluxo inspiratório alto. Em caso de ventilação em modo PSV recomenda-se a elevação do limiar de ciclagem de 25%, que é o parâmetro usual, para 35-45% do pico de fluxo e níveis não muito altos de Pressão de suporte, pois pode haver comprometimento da interação paciente-ventilador, induzindo hiperinsuflação e esforços musculares com assincronia ventilatória.⁽¹⁵⁾ O uso de PEEP em valores próximos aos da PEEP intrínseca parece reduzir o trabalho respiratório sem causar aumento substancial da hiperinsuflação nos ciclos disparados pelo paciente.⁽¹⁶⁾

- Melhora da troca gasosa: De modo geral, não há necessidade de elevada fração inspirada de O_2 (FiO_2) para a reversão da hipoxemia, excetuando-se os quadros clínicos que cursam com efeito *shunt*, como pneumonia ou edema pulmonar. Taxas elevadas de FiO_2 podem acentuar o desequilíbrio ventilação/perfusão e agravar a hipercapnia e a acidose respiratória por induzir um aumento da relação entre o espaço morto e o volume corrente.⁽¹⁷⁾ A hipercapnia permissiva deve ser a estratégia ventilatória a ser utilizada. Tentativas de normalização da $PaCO_2$ (valores < 45 mmHg) podem resultar em alcalose sanguínea que leva a redução do débito cardíaco, vasoconstricção de vasos do sistema nervoso central, desvio da curva de dissociação da oxihemoglobina para esquerda, diminuindo a oferta de O_2 para os tecidos. Como consequência pode haver falha de desmame e aumento do tempo de ventilação mecânica.⁽¹⁸⁾

- Prevenção de VILI: A VILI é um efeito colateral da ventilação mecânica. Tentar simplesmente normalizar a troca gasosa

Tabela 3. Contraindicações para VNI na insuficiência respiratória da DPOC

- Parada cardiorrespiratória iminente
- Instabilidade cardiovascular (choque, isquemia miocárdica necessitando intervenção e arritmias não controladas)
- Risco de broncoaspiração/ Secreção brônquica abundante/ Hemorragia digestiva alta
- Redução do nível de consciência ou agitação psicomotora com necessidade de sedação.
- Hipoxemia grave
- Traumas ou alterações na face
- Pneumotórax não drenado / Abdome agudo / Cirurgia recente de vias aéreas superiores
- Falha ou intolerância a VNI

oferecendo altos volumes correntes é uma das estratégias que mais podem lesar o parênquima pulmonar nesse grupo de pacientes. O mecanismo fisiopatológico da VILI compreende: hiperdistensão de alvéolos e capilares, e excesso de tensão nas regiões não aeradas levando ao processo de fechamento e abertura cíclicos das pequenas vias aéreas durante o ciclo respiratório.⁽¹⁹⁾ A estratégia ventilatória para preveni-la é o uso de baixos níveis de volume corrente- 4 a 6 ml/Kg e manutenção do delta de pressão (Pressão de platô menos PEEP) abaixo de 15cm/H₂O – estratégia de hipercapnia permissiva.

- Repouso muscular: Pacientes em exacerbação de DPOC encontra-se em franca fadiga muscular por ocasião do início da ventilação mecânica, por isso a recomendação de repouso muscular.⁽²⁰⁾ O tempo de 24 horas recomendado baseia-se em estudos que demonstraram ser esse o intervalo mínimo necessário para a reversão da mesma.⁽²¹⁾ No momento de repouso muscular em que o paciente deve encontrar-se totalmente entregue ao ventilador, o controle ventilatório total permite a adoção de estratégias ventilatórias “não fisiológicas”, como a hipoventilação controlada com hipercapnia permissiva. No entanto, VM prolongada pode levar a fraqueza muscular e até mesmo atrofia da musculatura respiratória dificultando o desmame.⁽²²⁾

Desmame de VM

Tão logo haja reversão/controla da causa da insuficiência respiratória o desmame da ventilação mecânica deve ser iniciado. O modo ventilatório mais usado é o PSV ou o teste de respiração espontânea. A VNI precoce, imediatamente após a extubação reduz o risco de falha de extubação e reduz mortalidade em pacientes hipercápnicos durante o teste de respiração espontânea.⁽²³⁾ Nos pacientes em ventilação mecânica prolongada a traqueostomia é mandatória e oferece maior conforto, facilitando o cuidado geral com o paciente. Uma abordagem global clínica e psicológica deve ser realizada quando o desmame torna-se difícil. Patologias como ansiedade, depressão, insuficiência coronariana, hipotireoidismo, insuficiência cardíaca são situações comuns que devem ser investigadas e tratadas.⁽²⁴⁾ Somado a isso, fisioterapia com mobilização precoce do paciente no leito e fora dele contribuem de maneira expressiva para o desmame eficaz.

Terapia farmacológica Broncodilatadores

Embora não existam estudos controlados, os β_2 agonistas inalados de curta duração com ou sem anti-colinérgicos são os broncodilatadores de escolha para o tratamento da exacerbação infecciosa da DPOC⁽⁴⁾. Não há diferença entre as formas de administração: inalador pressurizado ou aerossol por nebulizador no que diz respeito a eficácia do medicamento. Embora o último seja mais conveniente para pacientes mais graves. Nos pacientes sob ventilação mecânica invasiva ou VNI, podem ser empregados tanto o inalador pressurizado com adaptadores especiais para o acoplamento dos dispositivos com spray no circuito, quanto sistemas de nebulização. A padronização da aplicação dos mesmos deve ser seguida para maior eficácia (Tabela 4).⁽²⁵⁾ Na VNI é importante minimizar o escape aéreo ao redor da interface e posicionar o dispositivo próximo da máscara.⁽²⁶⁾ Metilxantinas venosas são terapia de segunda linha, devem ser usadas apenas em casos selecionados quando não há resposta satisfatória ao uso do β_2 de curta duração. Os efeitos colaterais são significativos e os benefícios são modestos e inconsistentes.⁽⁴⁾

Tabela 4. Técnicas para otimização da terapia inalatória durante a ventilação mecânica invasiva

Tipo de terapia inalatória	Procedimento
Para todos os tipos de terapia inalatória	Aspirar secreções das vias aéreas antes da aplicação. Posicionar o dispositivo a 30-40 cm na alça inspiratória. Remover trocador de calor e umidade. Ajustar volume corrente > 500 mL. Após o procedimento, remover o dispositivo; monitorizar e documentar a resposta clínica e funcional e reconectar o trocador de calor e umidade
Dispositivo com spray ou inalador pressurizado	Agitar e aquecer o inalador pressurizado à temperatura das mãos; coordenar o disparo do inalador com o início do fluxo inspiratório; proporcionar pequena pausa no final da inspiração (0,3-0,5 s); esperar 15 s entre os disparos; utilizar como doses máximas de 6-12 jatos.
Aerossol por nebulização com fluxo externo	Colocar a droga no nebulizador para completar o volume de 4-6 mL com solução fisiológica 0,9%; liberar o fluxo do nebulizador de 6-8L/min; e ajustar o limite de pressão e volume para <u>compensar</u>

Corticoesteróide

O uso de corticosteroide sistêmico na exacerbação aguda da DPOC é consagrado. Vários estudos com diferentes doses e vias de administração oral ou venosa mostram benefícios como: melhora da função pulmonar e da hipoxemia arterial, redução do risco de recidiva precoce e do tempo de internação hospital. Prednisona oral na

dose de 40 mg por dia durante 5 dias é recomendada pelo GOLD, embora não hajam dados firmes que corroborem o tempo ideal de tratamento.⁽⁴⁾ Caso não seja possível via oral a metilprednisona é o corticosteroide de escolha para via endovenosa. Estudo recente sugere que doses maiores que 240mg/dia nos primeiros dois dias de tratamento se acompanham de muitos efeitos colaterais e devem ser evitadas.⁽²⁷⁾ Budesonida inalada pode ser uma alternativa (embora mais cara) ao corticosteroide oral.⁽²⁸⁾

Antibióticos

Todo paciente com exacerbação aguda da DPOC que necessitar de ventilação mecânica invasiva ou não invasiva deve receber antibiótico. Embora em muitos casos não se consiga diferenciar colonização de infecção

e outras vezes não se identifique bactérias na secreção traqueal já que a exacerbação grave pode ser causada por vírus, uma revisão sistemática mostrou que o uso de antibiótico reduziu a falência de tratamento em 53%, a purulência do escarro em 44% e mortalidade a curto prazo em 77% em pacientes com exacerbação que apresentavam aumento da tosse e da purulência do escarro.⁽²⁹⁾ A duração do tratamento deve ser de 5-10 dias.⁽⁴⁾ Nos pacientes intubados, devem ser realizadas culturas de secreção traqueal ou de lavado broncoalveolar, uma vez que há um maior risco de contaminação por bactérias gram negativas (por exemplo, *Pseudomonas* spp.) ou agentes patogênicos resistentes, que não são sensíveis aos antibióticos habitualmente utilizados.⁽³⁰⁾

Referências

- Connors AF, Jr., Dawson NV, Thomas C, et al. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. The SUPPORT investigators (Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments). *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:959-67
- Wouters EF. The burden of COPD in The Netherlands: results from the Confronting COPD survey. *Respir Med* 2003;97 Suppl C:S51-9.
- Wilkinson TM, Donaldson GC, Hurst JR, Seemungal TA, Wedzicha JA. Early therapy improves outcomes of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:1298-303.) Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease – updated 2015
- Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease – updated 2015
- COPD exacerbations: Pathophysiology. O'Donnell DE, Parker CM. *Thorax*. 2006 Apr; 61(4):354-61.
- Management of ventilatory failure in COPD. Plant PK, Elliott MW. *Thorax*, 2003 Jun;537-42
- COPD exacerbations: management. Rodríguez-Roisin R. *Thorax*. 2006 Jun; 61(6):535-44
- Reversal of acute exacerbations of chronic obstructive lung disease by inspiratory assistance with a face mask. Brochard L, Isabey D, Piquet J, Amaro P, Mancebo J, Messadi AA, Brun-Buisson C, Rauss A, Lemaire F, Harf A *N Engl J Med*. 1990 Nov 29; 323(22):1523-30
- Noninvasive ventilation in acute exacerbations of COPD *Eur Respir Rev* 2005; 14: 94, 39–42).
- Noninvasive positive pressure ventilation in the setting of severe, acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: more effective and less expensive. Keenan SP, Gregor J, Sibbald WJ, Cook D, Gafni A *Crit Care Med*. 2000 Jun; 28(6):2094-102.)
- Time of non-invasive ventilation Nava S, Navalesi P, Conti G *Intensive Care Med*. 2006 Mar; 32(3):361-70.
- Kwok H, McCormack J, Cece R, et al. Controlled trial of oronals versus nasal mask ventilation in the treatment of acute respiratory failure. *Crit Care Med*. 2003;31:468–473.
- Miyoshi E, Fujino Y, Uchiyama A, et al. Effects of gas leak on triggering function, humidification, and inspiratory oxygen fraction during noninvasive positive airway pressure ventilation. *Chest*. 2005;128:3691–8
- Vitacca M, Ambrosino N, Clini E, et al. Physiological response to pressure support ventilation delivered before and after extubation in COPD patients not capable of totally spontaneous autonomous breathing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:638–41
- Tassaux D, Gannier M, Battisti A, Jolliet P. Impact of expiratory trigger setting on delayed cycling and inspiratory muscle workload. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 172(10):1283-1289).
- Caramze MP, Borges JB, Tucci MR, Okamoto VN, Carvalho CR, Kacmarek RM, et al. Paradoxical responses to positive end-expiratory pressure in patients with airway obstruction during controlled ventilation. *Crit Care Med*. 2005;33(7):1519-1528)
- Abdo WF, Heunks LMA: Oxygen-induced hypercapnia in COPD: myths and facts. *Critical Care* 2012; 16:323
- (Faisy C, Mokline A, Sanchez O, et al. Effectiveness of acetazolamide for reversal of metabolic alkalosis in weaning COPD from mechanical ventilation. *Intensive Care Med* 2010;36:859-63)
- (gattinoni *Eur Respir J suppl*. 2003;47:15s-25s)
- (Jezler S; Holanda, MA.; Jose A; Franca S. Ventilação mecânica na doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) descompensada. *J. Bras. Pneumol*. 2007, 33, suppl.2, 111-118.
- (Laghi F, D'Alfonso N, Tobin MJ. Pattern of recovery from diaphragmatic fatigue over 24 hours. *J Appl Physiol*. 1995;79(2):539-546.
- Ferrer M, Valencia M, Nicolas JM, Bernadich O, Badia JR, Torres A. Early Noninvasive Ventilation Averts Extubation Failure in Patients at Risk. A Randomized Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:164–170.)
- (Noninvasive ventilation during persistent weaning failure: a randomized controlled trial. Ferrer M, Esquinas A, Arancibia F, Bauer TT, Gonzalez G, Carrillo A, Rodriguez-Roisin R, Torres A - *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 Jul 1; 168(1):70-6)
- (Boles JM, Bion J, Connors A, Herridge M, Marsh B, Meilot C, et al. Weaning from mechanical ventilation. *Eur Respir J* 2007;29(5):1033-1056.)
- Dhand R. Aerosol delivery during mechanical ventilation: from basic techniques to new devices. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2008;21(1):45-60.
- (Dhand R Aerosol therapy in patients receiving noninvasive positive pressure ventilation. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2012 Apr;25(2):63-78.
- (Kiser TH, Allen RR, Valuck RJ, et al. Outcomes associated with corticosteroid dosage in critical ill patients with acute exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am Resp Crit Care Med* 2014;189:1052)
- (Gunen H, Hacievliyagil SS, Yetkin O, Gulbas G, Mutlu LC, In E. The role of nebulised budesonide in the treatment of exacerbations of COPD. *Eur Respir J* 2007;29:660-7).
- (Nouira S, Marghli S, Belghith M, et al. Once daily oral ofloxacin in chronic obstructive pulmonary disease exacerbation requiring mechanical ventilation: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2001;358:2020-5).
- (Vestbo J, Hurd SS, Agusti AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, GOLD Executive Summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012).